

## GUÍA Y RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE SEPSIS NEONATAL Y SHOCK SÉPTICO

Dr. Patricio Barzallo C.

*Pediatra Hospital Universitario del Río*

*Profesor Facultad de Medicina de la Universidad del Azuay*

### RESUMEN:

La sepsis neonatal y el shock séptico son enfermedades multisistémicas de etiología conocida que afectan a un número considerable de recién nacidos y lactantes en el mundo, razón por la cual se han realizado nuevas recomendaciones basadas en la evidencia para el tratamiento.

**Objetivo:** ofrecer una actualización en el tratamiento de "sepsis neonatal y shock séptico"

**Diseño:** este trabajo es el resultado de las reuniones de las convocatorias a los comités de consenso de 68 expertos internacionales en representación de 30 organizaciones. Los grupos nominales se congregaron en reuniones internacionales clave. Se desarrolló una política de conflictos de interés en el inicio del proceso y todo el proceso de referencias se realizó con independencia de cualquier financiación de la industria.

**Metodología:** se realiza una revisión de la evidencia científica sobre las principales guías y recomendaciones del tratamiento de sepsis neonatal y shock séptico mediante la búsqueda electrónica en varias bases de datos realizadas en estos últimos 5 años. No obstante, las recomendaciones se dirigen a las consideraciones pediátricas especiales.

**Resultados:** las recomendaciones y sugerencias clave, enumeradas por categoría, incluyen: reanimación cuantitativa precoz del paciente septicémico durante las primeras 6 horas después del reconocimiento; hemocultivo previo al tratamiento con antibióticos, estudios de diagnóstico por imágenes realizados con prontitud para confirmar fuente de infección, administración de antibióticos de amplio espectro dentro de la primera hora a partir del reconocimiento del shock séptico y muchos otros resultados que están dirigidos a solucionar otros problemas derivados del trastorno infeccioso grave.

**Conclusiones:** amplio consenso entre una gran cohorte de expertos internacionales que consideran las recomendaciones del nivel 1 como la mejor atención para pacientes con sepsis grave. Aunque fueron muchos los aspectos relativos a la atención los que contaron con poco apoyo, las recomendaciones basadas en la evidencia que tratan el manejo agudo de la sepsis neonatal y el shock séptico constituyen la base para obtener resultados mejorados con este grupo importante de pacientes en estado crítico. (*Crit Care Med* 2013; 41:580-637)

**Palabras clave:** medicina basada en evidencias; clasificación de evaluación de recomendaciones, criterios de desarrollo y evaluación; guías; infección; sepsis; conjunto de recomendaciones para sepsis; choque septicémico; sepsis grave; Campaña para sobrevivir a la sepsis.

## ABSTRACT:

The neonatal sepsis and septic shock are known aetiology multisystem disease affecting a substantial number of newborns and infants in the world, why are made new evidence-based recommendations for treatment

**Objective:** To provide an update on the treatment of "neonatal sepsis and septic shock"

**Design:** This work is the result of meetings of committee's calls to 68 international consensus experts representing 30 organizations. Nominal groups gathered at key international meetings. A policy on conflicts of interest was developed at the beginning of the process and the whole process of references is made regardless of any industry funding.

**Methods:** A review of the scientific evidence on the main guidelines and treatment recommendations of neonatal sepsis and septic shock by electronic searching in multiple databases made in the last five years is performed. No however, the recommendations are directed to special pediatric considerations.

**Results:** The key recommendations and suggestions, enumerates by category, include: early quantitative resuscitation of septic patients during the first 6 hours after recognition; prior to antibiotic therapy, diagnostic imaging studies performed promptly to confirm source of infection, administration of broad-spectrum antibiotics within one hour from the recognition of septic shock and many other results that are aimed at solving other problems hem cultures derivatives serious infectious disorder.

**Conclusions:** broad consensus among a large cohort of international experts who consider recommendations Level 1 as the best care for patients with severe sepsis. Although there were many aspects of care which counted with little support, evidence-based recommendations that treat acute management of neonatal sepsis and septic shock are the basis for improved results with this important group of patients in critical condition. (Crit Care Med 2013; 41: 580-637)

**Keywords:** Evidence based medicine; classification assessment recommendations; development and evaluation criteria; guides; infection; sepsis; reset of recommendations for sepsis; septic shock; severe sepsis; campaign to survive sepsis.

## INTRODUCCION

La sepsis neonatal es un síndrome clínico caracterizado por síntomas y signos de infección sistémica, que se confirma al aislarse en los líquidos cultivados: bacterias, virus u hongos y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida.

De acuerdo al mecanismo de transmisión la sepsis neonatal puede ser: a) vertical o temprana (< 72 horas de vida) y b) nosocomial o tardía (entre las 72 horas y los 90 días de vida)

Por lo tanto la sepsis neonatal resulta ser una respuesta sistémica y perjudicial del huésped a la infección grave que provoca disfunción orgánica aguda secundaria a infección documentada o supuesta y el shock séptico es la sepsis grave sumada a trastornos cardiovasculares no revertida mediante fluidos.

La sepsis neonatal y el shock séptico son grandes problemas de salud infantil, que afectan a millones de niños en todo el mundo cada año, y la incidencia de ambos es cada vez más acuciante (1-2). La velocidad y la precisión del tratamiento administrado en las horas iniciales después del desarrollo de sepsis grave tienen grandes posibilidades de influir en el resultado.

Mientras que la sepsis en niños es una causa mayor de muerte en los países industrializados con UCI sumamente modernas, la mortalidad general por sepsis grave es mucho más baja que en adultos, con una estimación que oscila entre el 2% y el 10% (3-4). La tasa de mortalidad en hospital para la sepsis grave es del 2% en niños previamente sanos y del 8% en niños enfermos crónicos, en los Estados Unidos (5). Las definiciones de sepsis, sepsis grave, shock séptico y síndromes de disfunción/insuficiencia

multiorgánica son similares a las definiciones de adultos pero dependen de la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria y los valores umbrales de la cifra de leucocitos específicos según la edad (6-7). Este documento proporciona recomendaciones solo para recién nacidos a término y niños en un marco industrializado rico en recursos con acceso completo a las UCI de ventilación mecánica.

Las sugerencias de este documento pretenden proporcionar recomendaciones para el cuidado clínico de un paciente con sepsis neonatal o shock séptico. Las recomendaciones de estas guías no pueden reemplazar la capacidad del médico de tomar decisiones cuando un paciente reúne un grupo único de variables clínicas. La mayor parte de estas recomendaciones son apropiadas para el paciente con sepsis neonatal y shock séptico que se encuentra hospitalizado en la UCI.

De hecho, el comité de expertos internacionales de la campaña para sobrevivir a la sepsis (SSC) cree que la mejoría más notable en el resultado puede lograrse a través de la educación y el cambio en el proceso de aquellos que cuidan a los pacientes con sepsis neonatal o shock séptico hospitalizados en la UCI y a lo largo del espectro de cuidado intensivo. Las limitaciones de recursos en algunas instituciones y países pueden impedir que los médicos logren recomendaciones particulares. Por consiguiente, estas recomendaciones están previstas para mejorar la práctica (el comité considera esto un objetivo en práctica clínica) y no fueron creadas para representar normas asistenciales. El Comité de recomendaciones (SSC) espera que, a lo largo del tiempo, particularmente a través de programas educativos, auditorías formales e iniciativas de mejoría del desempeño de la retroalimentación, las recomendaciones influirán en el comportamiento del profesional sanitario junto al lecho del enfermo para reducir los efectos de la sepsis en todo el mundo, esta campaña fue realizada en el año 2012 y las recomendaciones fueron publicadas en Critical Care Medicine e Intensive Care Medicine en febrero del 2013, vol 41, número 2.

## OBJETIVOS:

El objetivo general de esta publicación es dar a conocer a la clase médica un documento de consenso de expertos internacionales en sepsis grave, cuya evidencia adicional se ha presentado desde la publicación de las guías de 2008 y han permitido trabajar con más certeza en la elaboración de las recomendaciones médicas basadas en la evidencia de la sepsis grave en el año 2012.

El objetivo específico es elaborar un documento actualizado que sirva de guía y recomendación en el manejo institucional del niño con sepsis neonatal y

shock séptico.

## DEFINICIONES

**La sepsis neonatal** se define como la presencia de una infección junto con manifestaciones sistémicas de la misma y resulta ser grave cuando la sepsis provoca hipoperfusión tisular (8).

**El shock séptico** se define como una situación inducida por sepsis que provoca una disfunción orgánica cardiovascular con hipoperfusión tisular e hipoxia celular que condiciona un metabolismo anaerobio (8).

## METODOLOGÍA

Este documento proporciona recomendaciones para recién nacidos y para niños graves con un acceso completo a las unidades de cuidados intensivos pediátricos.

### A. Reanimación inicial

**1. Sugerimos** comenzar con oxígeno administrado a través de una mascarilla o, de ser necesario y estar disponible, una cánula nasal de flujo elevado de oxígeno o presión de las vías respiratorias positiva continua nasofaríngea (CPAP) para la dificultad respiratoria y la hipoxemia.

El acceso intravenoso periférico o el acceso intraóseo pueden utilizarse para la reanimación con fluidos y la infusión de inotrópicos cuando una vía central no se encuentra disponible. Si se requiere la ventilación mecánica, entonces la inestabilidad cardiovascular durante la intubación es menos probable después de la reanimación cardiovascular apropiada.

**Justificación.** Debido a la capacidad residual funcional baja, los infantes jóvenes y los neonatos con sepsis grave pueden requerir intubación temprana; sin embargo, durante la intubación y la ventilación mecánica, un aumento en la presión intratorácica puede reducir el retorno venoso y llevar a un choque más grave si el paciente no ha tenido sobrecarga de volumen.

**2. Sugerimos** que los criterios de valoración terapéuticos iniciales de reanimación de shock séptico sean el llenado capilar de  $\leq 2$  s, presión arterial normal para la edad, frecuencias normales sin diferencial entre frecuencias periféricas y centrales, extremidades tibias, gasto urinario  $> 1$  mL/kg/hr, y estado mental normal. A partir de ahí, se deben buscar como objetivos la saturación ScvO<sub>2</sub> mayor o igual al 70% y un índice cardíaco entre 3,3 y 6,0 L/min/m<sup>2</sup>.

**Justificación.** Las guías recomiendan depuración de lactato, pero los niños generalmente tienen niveles de lactato normales con shock séptico. Debido a las varias modalidades utilizadas para medir ScvO<sub>2</sub> mayor o igual al 70% y el índice cardíaco la opción específica debe dejarse a criterio del médico (9-10).

### **3. Recomendamos** seguir las guías del American College of Critical Care Medicine-Pediatric

Advanced Life Support (ACCCMPALS) para el manejo de shock séptico.

**Justificación.** Las guías recomendadas del (ACCCMPALS) se resumen en los siguientes pasos de la asistencia hemodinámica que debe realizarse en la unidad de cuidados intensivos pediátricos en el menor lapso posible (11-12).

- a) Reconocer empeoramiento de estado mental y perfusión, iniciar flujo alto de Oxígeno, establecer acceso IV/IO
- b) Reanimación inicial: suministrar bolos de 20 ml/Kg de SS o coloides hasta 60 ml/Kg o más hasta que mejore la perfusión o a menos que se desarrollen estertores o hepatomegalia. Corregir hipoglicemia e hipocalcemia. Empezar a suministrar antibióticos.
- c) Si no se ha revertido el shock, entrará en un shock refractario a fluidos por lo que se debe empezar a suministrar inotrópicos IV/IO/IM para obtener acceso central e intubación si fuera necesario. Revertir shock frío mediante ajuste de dopamina central (10 mcg/Kg/min) o si es resistente epinefrina central (0.05-0,3 mcg/Kg/min). Revertir shock caliente con norepinefrina central.
- d) Si no se ha revertido el shock, continuará a un shock refractario a catecolaminas, por lo que debe comenzar a suministrar hidrocortisona si hay riesgo de insuficiencia adrenal absoluta.
- e) Identificar si existe shock frío con presión arterial normal, shock frío con presión arterial baja o shock caliente con presión arterial baja.
- f) Si no se ha revertido el shock, entrará en un shock persistente refractario a las catecolaminas y se debe descartar y corregir derrame pericárdico, neumotórax y presión intraabdominal > 12 mm de Hg. Considerar catéter de arteria pulmonar o bien ultrasonido Doppler para guiar el fluido, inotrópicos, vasopresores, vasodilatadores y terapias hormonales.
- g) Si no se ha revertido el shock, continuará a un shock refractario, se sugiere oxigenación de

la membrana extracorpórea (ECMO)

**4. Recomendamos** la evaluación y la reversión de neumotórax, taponamiento cardíaco o urgencias endocrinas en pacientes con shock resistente al tratamiento.

**Justificación.** Las urgencias endocrinas incluyen hipoadrenalismo e hipotiroidismo. En pacientes seleccionados, es posible que también resulte necesario considerar la hipertensión intraabdominal (13-14).

## **B. Antibióticos y control de fuente**

**1. Recomendamos** que los antibióticos se administren dentro de la primera hora de la identificación de sepsis grave. Los hemocultivos deben obtenerse antes de la administración de antibióticos cuando sea posible, pero esto no debe retrasar la iniciación de antibióticos. La elección del fármaco empírico debe cambiarse según lo dicten las ecologías epidémicas y endémicas como *S. aureus* resistente a meticilina, neumococos resistentes a penicilina, con el ingreso reciente en la UCI o neutropenia.

**Justificación.** El acceso vascular y la extracción de sangre resultan más difíciles en los recién nacidos y en los niños. Los antibióticos pueden administrarse por vía intramuscular u oral (de ser tolerado) hasta que esté disponible el acceso a la vía intravenosa (15-16).

**2. Sugerimos** el uso de clindamicina y tratamientos con antitoxinas para los síndromes de shock tóxico con hipotensión resistente.

**Justificación.** Los niños son más propensos al shock tóxico que los adultos debido a la falta de anticuerpos circulantes contra las toxinas. Los niños con sepsis grave y eritrodermia y shock tóxico presunto deben tratarse con clindamicina para reducir la producción de toxinas. El rol de la inmunoglobulina intravenosa (IVIG) en el síndrome de shock tóxico es poco claro, pero puede considerarse en el síndrome de shock tóxico resistente (17-18).

**3. Recomendamos** un control temprano y agresivo de la fuente de infección.

**Justificación.** El desbridamiento y el control de fuente son vitales en la sepsis grave y el shock séptico. Las condiciones que requieren desbridamiento y drenaje incluyen neumonía necrosante, fascitis necrosante, mionecrosis gangrenosa, empiema y abscesos. Las vísceras perforadas requieren reparación y lavado



peritoneal. El retraso en el uso de un antibiótico apropiado, el control de fuente inadecuado y el fracaso al intentar retirar los dispositivos infectados están asociados con un aumento en la mortalidad de manera sinérgica (19-20).

**4. Sugerimos** que la colitis por *C. difficile* debe tratarse con antibióticos enterales si son tolerados. Se prefiere vancomicina para la enfermedad grave.

**Justificación.** En adultos, metronidazol es de primera elección; no obstante, la respuesta al tratamiento con *C. difficile* puede ser mejor con vancomicina enteral. En casos de niños muy graves donde se realiza una ileostomía o colectomía de desvío, el tratamiento parenteral debe considerarse hasta que se compruebe la mejora clínica (21-22).

## C. Reanimación con fluidos

**1. Sugerimos** que la reanimación inicial del shock hipovolémico comience con la perfusión de cristaloideos isotónicos o albúmina, con bolos de hasta 20 ml/kg para los cristaloideos (o el equivalente de albúmina) durante 5 a 10 minutos. Se debe ajustar la dosis de estos para revertir la hipotensión, aumentar el gasto urinario y alcanzar el llenado capilar normal, las frecuencias periféricas y el nivel de conciencia sin inducir hepatomegalia o estertores. Si la hepatomegalia o los estertores se desarrollan, se debe implementar el tratamiento complementario de inótrópos, en lugar de la reanimación con fluidos. En niños con anemia hemolítica grave (malaria grave o drepanocitosis) que no son hipotensos, la transfusión de sangre se considera superior al bolo de cristaloides o albúmina.

**Justificación.** Tres RCT (ensayo clínico aleatorizado y controlado) compararon el uso de reanimación de coloides con cristaloideos en niños con shock hipovolémico por dengue con casi 100% de supervivencia en todos los grupos de tratamiento (23-24). En otro estudio se observó una reducción 10 veces mayor en la mortalidad cuando los niños con shock séptico y púrpura o shock séptico meningocócico se trataron con bolos de fluidos, inótrópicos y ventilación mecánica en el servicio de urgencias (25-26).

Los niños generalmente tienen una presión arterial más baja que los adultos y se puede prevenir el descenso en la presión arterial a través de vasoconstricción y aumento en la frecuencia cardíaca. Por lo tanto, la presión arterial sola no es un criterio de valoración confiable para la evaluación de idoneidad de

reanimación. No obstante, una vez que se da la hipotensión, es probable que el colapso cardiovascular ocurra pronto. Por ende, la reanimación con fluidos se recomienda tanto para los niños normotensos como hipotensos en el choque hipovolémico (27-28). Debido a que la hepatomegalia o los estertores se dan en niños con hipervolemia, estos descubrimientos pueden constituir indicios útiles de hipervolemia. En ausencia de estos signos, la deficiencia extensa de fluidos puede presentarse y la reanimación de volumen inicial puede requerir de 40 a 60 ml/kg o más; sin embargo, si estos signos sí están presentes, debe interrumpirse la administración de fluidos y deben suministrarse diuréticos. Las perfusiones de inótrópicos y ventilación mecánica generalmente se requieren para los niños con shock resistente a los fluidos.

## D. Inótrópicos/vasopresores/vasodilatadores

**1. Sugerimos** comenzar el tratamiento complementario de inótrópicos periféricos hasta que el acceso venoso central pueda lograrse en niños que no responden a la reanimación con fluidos.

**Justificación.** Los estudios de cohorte demuestran que la demora en el uso de tratamientos con inótrópicos está asociada con aumentos importantes en el riesgo de mortalidad (29-30). Esta demora está generalmente relacionada con la dificultad en el logro del acceso central. En la fase de reanimación inicial, el tratamiento con inótrópicos/vasopresores puede requerirse para mantener la presión de perfusión, aun cuando la hipovolemia no se ha resuelto.

Un niño puede pasar de un estado hemodinámico a otro. El tratamiento con vasopresores o inótrópicos debe utilizarse de acuerdo con el estado hemodinámico (31). El shock resistente a dopamina puede revertirse con perfusiones de epinefrina o norepinefrina.

**2. Sugerimos** que a los pacientes con gasto cardíaco bajo y estados elevados de resistencia vascular sistémica con presión arterial normal se les administren tratamientos con vasodilatadores además de los inótrópicos.

**Justificación.** La elección de agente vasoactivo se determina al inicio por la exploración física; sin embargo, en el caso de niños con monitoreo invasivo y demostración de un estado de gasto cardíaco continuamente bajo con resistencia vascular sistémica elevada y presión arterial normal a pesar de la reanimación con fluidos y el tratamiento complementario con inótrópicos, el tratamiento con vasodilatadores puede revertir el shock.

## E. Oxigenación de la membrana extracorpórea

**1. Sugerimos** oxigenación de la membrana extracorpórea (ECMO) en niños con shock séptico resistente o con insuficiencia respiratoria resistente asociada con sepsis.

**Justificación.** ECMO puede utilizarse para ayudar a los niños y neonatos con shock séptico o insuficiencia respiratoria asociada con sepsis (32-33). La supervivencia de pacientes septicémicos asistidos con ECMO es del 73% para los recién nacidos y del 39% para niños mayores, y es la más alta en aquellos que reciben ECMO venovenosa (34). El 41% de los niños con un diagnóstico de sepsis que requiere ECMO para insuficiencia respiratoria sobreviven hasta el alta hospitalaria.

## F. Corticosteroides

**1. Sugerimos** tratamiento oportuno con hidrocortisona en niños con resistencia a los fluidos, shock resistente a catecolamina e insuficiencia suprarrenal absoluta (clásica) presunta o comprobada.

**Justificación.** Aproximadamente el 25% de niños con shock séptico presentan insuficiencia suprarrenal absoluta. Los pacientes con riesgo de insuficiencia suprarrenal absoluta incluyen niños con shock séptico grave y púrpura, aquellos que han recibido previamente tratamientos con esteroides para enfermedades crónicas y niños con anomalías suprarrenales o de la hipófisis. El tratamiento inicial es perfusión de hidrocortisona administrada en dosis máximas (50 mg/m<sup>2</sup>/24 hr); sin embargo, las perfusiones de hasta 50 mg/kg/d pueden requerirse para revertir el shock a corto plazo. La muerte por insuficiencia suprarrenal absoluta y shock séptico ocurre dentro de las 8 horas de presentación. La obtención de un nivel de cortisol sérico en el momento en que se administra hidrocortisona empírica puede ser útil (35-36).

## G. Proteína C y concentrado de proteína activada

Cuando se publicaron las guías SSC del 2008, estudios adicionales de rh APC en sepsis grave, habían demostrado que resultaba ineficaz en los pacientes enfermos de sepsis de menor gravedad y también en los niños. Posteriormente el fármaco se retiró del mercado y no se hace ninguna recomendación.

## H. Hemoderivados y tratamientos con plasma

**1. Sugerimos** objetivos de hemoglobina en niños similares a los de los adultos. Durante la reanimación de shock mínimo por saturación de oxígeno de

la vena cava superior (<70 %), se buscan como objetivo niveles de hemoglobina de 10g/dl. Después de la estabilización y la recuperación del shock y la hipoxemia, un objetivo inferior > 7,0 g/dl puede considerarse razonable.

**Justificación.** La hemoglobina óptima para un niño en estado crítico con sepsis grave se desconoce. Un ensayo multicéntrico reciente no reveló diferencias en la mortalidad en niños en estado crítico hemodinámicamente estables a los que se manejó con un umbral de transfusión de 7g/dl en comparación con aquellos a los que se manejó con un umbral de transfusión de 9,5g/dl; no obstante, el subgrupo de sepsis grave presentó un aumento en la sepsis intrahospitalaria y no presentó evidencia clara de equivalencia en los resultados con la estrategia restrictiva (37- 38). La Organización Mundial de la Salud recomienda transfusiones de sangre para la anemia grave, un valor de hemoglobina < 5g/dl y acidosis. Un RCT de tratamiento temprano dirigido al objetivo para choque septicémico pediátrico con la utilización de un umbral de hemoglobina de 10g/dl para pacientes con saturación SvcO<sub>2</sub> menor al 70% durante las primeras 72 horas desde el ingreso en la UCI pediátrica demostró un aumento en la supervivencia en el grupo de intervención multimodal.

**2. Sugerimos** objetivos de transfusión de plaquetas en niños similares a los de los adultos.

**3. Sugerimos** el uso de tratamientos con plasma en niños para corregir los síndromes de púrpura trombótica, incluidos la coagulación intravascular diseminada progresiva, microangiopatía trombótica secundaria y púrpura trombocitopénica trombótica.

**Justificación.** Administramos plasma para revertir microangiopatías trombóticas en niños con insuficiencia multiorgánica asociada con trombocitopenia y púrpura progresiva porque el plasma fresco congelado contiene proteína C, antitrombina III y otras proteínas anticoagulantes. La reanimación rápida de shock revierte la mayor parte de coagulación intravascular diseminada; sin embargo, la púrpura progresa en algunos niños, en parte debido al consumo crítico de proteínas antitrombóticas (por ej., proteína C, antitrombina III y ADAMTS 13). Se perfunde el plasma con el objetivo de corregir los tiempos parciales de tromboplastina/ prolongados de protrombina para detener la púrpura. Los volúmenes elevados de plasma requieren uso concomitante de diuréticos, tratamiento de reemplazo renal continuo o plasmaféresis para prevenir una hipervolemia mayor a 10% (39-40).

## I. Ventilación mecánica

**1. Sugerimos** proporcionar estrategias de protección pulmonar durante la ventilación mecánica.

**Justificación.** Algunos pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS) requerirán un aumento en la PEEP para lograr una capacidad residual funcional y mantener la oxigenación y las presiones pico por encima de 30 a 35 cm H<sub>2</sub>O para lograr volúmenes corrientes de 6 a 8 ml/kg con reducción adecuada de CO<sub>2</sub> (41-42).

## J. Sedación/analgesia/toxicidad farmacológica

**1. Recomendamos** el uso de sedación con un objetivo de sedación en pacientes en estado crítico mecánicamente ventilados con sepsis.

**Justificación.** Aunque no existen datos que respalden algún fármaco o un tratamiento en particular, no se debe utilizar propofol para sedación a largo plazo en niños menores de 3 años debido a la asociación registrada con acidosis metabólica mortal (43-44).

**2. Recomendamos** la supervisión de los análisis de toxicidad farmacológica porque el metabolismo de fármacos se reduce durante la sepsis grave, lo que expone a los niños a un riesgo mayor de efectos adversos relacionados con el fármaco.

**Justificación.** Los niños con sepsis grave tienen una reducción en el metabolismo de fármacos (45).

## K. Control glucémico

**1. Sugerimos** que se controle la hiperglucemia utilizando un objetivo similar al de los adultos ( $\leq 180$  mg/dL). La perfusión de glucosa debe acompañar el tratamiento con insulina en recién nacidos y niños.

**Justificación.** En general, los bebés corren el riesgo de desarrollar hipoglucemia cuando dependen de fluidos intravenosos. Esto significa que se aconseja una ingesta de glucosa de 4 a 6 mg/kg/min o el mantenimiento de ingesta de fluidos con una solución salina normal que contiene 10% de dextrosa (6–8 mg/kg/min en recién nacidos). Se han reportado asociaciones entre la hiperglucemia y un aumento en el riesgo de muerte y en la duración de la hospitalización (46-47).

## L. Diuréticos y tratamiento de reemplazo renal

**1. Sugerimos** el uso de diuréticos para revertir la hipervolemia cuando el shock se ha resuelto y, de ser insatisfactorio, hemofiltración venovenosa continua o diálisis intermitente para prevenir una hipervolemia

de peso corporal total mayor a 10 %.

**Justificación.** Un estudio retrospectivo de niños con meningococemia demostró un riesgo de mortalidad asociado cuando los niños reciben muy poca o demasiada reanimación con fluidos (48-49). Un estudio retrospectivo de 113 niños en estado crítico con síndrome de insuficiencia multiorgánica reveló que los pacientes con menor hipervolemia antes de la hemofiltración venovenosa continua tuvieron una mejor supervivencia (50–51).

## M. Prevención de DVT

**1. No proporcionamos** recomendaciones clasificadas sobre el uso de prevención de las trombosis venosas distales (DVT) en niños prepúberes con sepsis grave.

**Justificación.** La mayoría de las DVT en niños jóvenes están asociadas con catéteres venosos centrales. Los catéteres con heparina pueden disminuir el riesgo de DVT asociada con catéter. No existen datos sobre la eficacia de prevención UFH o LMWH para prevenir DVT relacionada con catéter en niños en la UCI (52-53).

## N. Prevención de úlcera gastroduodenal aguda

**1. No proporcionamos** recomendaciones clasificadas sobre el uso de prevención de úlcera gastroduodenal aguda.

**Justificación.** Los estudios han demostrado que la hemorragia GI clínicamente importante en niños ocurre en tasas similares a las de los adultos. La prevención de úlcera gastroduodenal aguda se aplica generalmente en niños mecánicamente ventilados, con bloqueantes H<sub>2</sub> o inhibidores de la bomba de protones, aunque se desconoce su efecto (54-55).

## O. Nutrición

**1. Sugerimos** que la nutrición enteral debe utilizarse en niños que pueden tolerarla y la alimentación parenteral, en aquellos que no puedan.

**Justificación.** Dextrosa al 10% (siempre con solución que contiene sodio en niños) en la tasa de mantenimiento proporciona los requisitos de administración de glucosa para recién nacidos y niños (56). Con este tratamiento se puede satisfacer el aumento de las necesidades de glucosa en pacientes con sepsis. Se considera que la mejor forma de medir de manera específica las necesidades calóricas consiste en la administración metabólica, ya que estas necesidades suelen ser menores en los niños en estado crítico que en los sanos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al: Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29:1303–1310
2. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, et al: Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007; 35:1414–1415
3. Odetola FO, Gebremariam A, Freed GL: Patient and hospital correlates of clinical outcomes and resource utilization in severe pediatric sepsis. *Pediatrics* 2007; 119:487–494
4. Kissoon N, Carcillo JA, Espinosa V, et al; Global Sepsis Initiative Vanguard Center Contributors: World Federation of Pediatric Intensive Care and Critical Care Societies: Global Sepsis Initiative. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12:494–503
5. Odetola FO, Gebremariam A, Freed GL: Patient and hospital correlates of clinical outcomes and resource utilization in severe pediatric sepsis. *Pediatrics* 2007; 119:487–494
6. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis: International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:2–8
7. Kuch BA, Carcillo JA, Han YY, et al: Definitions of pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:501; author reply 501
8. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250–1256
9. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, et al: Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics* 2003; 112:793–799
10. Inwald DP, Tasker RC, Peters MJ, et al; Paediatric Intensive Care Society Study Group (PICS-SG): Emergency management of children with severe sepsis in the United Kingdom: The results of the Paediatric Intensive Care Society sepsis audit. *Arch Dis Child* 2009; 94:348–353
11. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, et al: Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2009; 37:666–688
12. Inwald DP, Tasker RC, Peters MJ, et al; Paediatric Intensive Care Society Study Group (PICS-SG): Emergency management of children with severe sepsis in the United Kingdom: The results of the Paediatric Intensive Care Society sepsis audit. *Arch Dis Child* 2009; 94:348–353
13. Malbrain ML, De laet I, Cheatham M: Consensus conference definitions and recommendations on intra-abdominal hypertension (IAH) and the abdominal compartment syndrome (ACS)–the long road to the final publications, how did we get there? *Acta Clin Belg Suppl* 2007; Suppl:44–59
14. Pearson EG, Rollins MD, Vogler SA, et al: Decompressive laparotomy for abdominal compartment syndrome in children: Before it is too late. *J Pediatr Surg* 2010; 45:1324–1329
15. Amado VM, Vilela GP, Queiroz A Jr, et al: Effect of a quality improvement intervention to decrease delays in antibiotic delivery in pediatric febrile neutropenia: A pilot study. *J Crit Care* 2011; 26:103.e9–103.12
16. Corey AL, Snyder S: Antibiotics in 30 minutes or less for febrile neutropenic patients: A quality control measure in a new hospital. *J Pediatr Oncol Nurs* 2008; 25:208–212



17. Russell NE, Pachorek RE: Clindamycin in the treatment of streptococcal and staphylococcal toxic shock syndromes. *Ann Pharmacother* 2000; 34:936-939
18. Newland JG, Kearns GL: Treatment strategies for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in pediatrics. *Paediatr Drugs* 2008; 10:367-378
19. Barie PS, Williams MD, McCollam JS, et al; PROWESS Surgical Evaluation Committee: Benefit/risk profile of drotrecogin alfa (activated) in surgical patients with severe sepsis. *Am J Surg* 2004; 188:212-220
20. Murphy JJ, Granger R, Blair GK, et al: Necrotizing fasciitis in childhood. *J Pediatr Surg* 1995; 30:1131-1134
21. Jaber MR, Olafsson S, Fung WL, et al: Clinical review of the management of fulminant *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:3195-3203; quiz 3204
22. Olivas AD, Umanskiy K, Zuckerbraun B, et al: Avoiding colectomy during surgical management of fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Surg Infect (Larchmt)* 2010; 11:299-305
23. Ngo NT, Cao XT, Kneen R, et al: Acute management of dengue shock syndrome: A randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. *Clin Infect Dis* 2001; 32:204-213
24. Dung NM, Day NP, Tam DT, et al: Fluid replacement in dengue shock syndrome: A randomized, double-blind comparison of four intravenous-fluid regimens. *Clin Infect Dis* 1999; 29:787-794
25. Booy R, Habibi P, Nadel S, et al; Meningococcal Research Group: Reduction in case fatality rate from meningococcal disease associated with improved healthcare delivery. *Arch Dis Child* 2001; 85:386-390
26. Maat M, Buysse CM, Emonts M, et al: Improved survival of children with sepsis and purpura: Effects of age, gender, and era. *Crit Care* 2007; 11:R112
27. Ngo NT, Cao XT, Kneen R, et al: Acute management of dengue shock syndrome: A randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. *Clin Infect Dis* 2001; 32:204-213
28. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, et al: Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet* 2006; 367:397-403
29. Ninis N, Phillips C, Bailey L, et al: The role of healthcare delivery in the outcome of meningococcal disease in children: case-control study of fatal and non-fatal cases. *BMJ* 2005; 330:1475
30. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, et al: Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet* 2006; 367:397-403
31. Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, et al: Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock. *Pediatrics* 1998; 102:e19
32. Meyer DM, Jessen ME: Results of extracorporeal membrane oxygenation in children with sepsis. The Extracorporeal Life Support Organization. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:756-761
33. Goldman AP, Kerr SJ, Butt W, et al: Extracorporeal support for intractable cardiorespiratory failure due to meningococcal disease. *Lancet* 1997; 349:466-469
34. Skinner SC, Iocono JA, Ballard HO, et al: Improved survival in venovenous vs venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for pediatric noncardiac sepsis patients: a study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *J Pediatr Surg* 2012; 47:63-67
35. Pizarro CF, Troster EJ, Damiani D, et al: Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock. *Crit Care Med* 2005; 33:855-859
36. Zimmerman JJ, Williams MD: Adjunctive corticosteroid therapy in pediatric severe sepsis: Observations from the RESOLVE study. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12:2-8

37. Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, et al; TRIPICU Investigators; Canadian Critical Care Trials Group; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network: Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med* 2007; 356:1609–1619
38. Karam O, Tucci M, Ducruet T, et al; Canadian Critical Care Trials Group; PALISI Network: Red blood cell transfusion thresholds in pediatric patients with sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12:512–518
39. Church GD, Matthay MA, Liu K, et al: Blood product transfusions and clinical outcomes in pediatric patients with acute lung injury. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10:297–302
40. Busund R, Koukline V, Utrobin U, et al: Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: A prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med* 2002; 28:1434–1439
41. Randolph AG: Management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in children. *Crit Care Med* 2009; 37:2448–2454
42. Ben Jaballah N, Khaldi A, Mnif K, et al: High-frequency oscillatory ventilation in pediatric patients with acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7:362–367
43. Kam PC, Cardone D: Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia* 2007; 62:690–701
44. Su F, Hammer GB: Dexmedetomidine: Pediatric pharmacology, clinical uses and safety. *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10:55–66
45. Carcillo JA, Doughty L, Kofos D, et al: Cytochrome P450 mediated-drug metabolism is reduced in children with sepsis-induced multiple organ failure. *Intensive Care Med* 2003; 29:980–984
46. Branco RG, Garcia PC, Piva JP, et al: Glucose level and risk of mortality in pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:470–472
47. Vlasselaers D, Milants I, Desmet L, et al: Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: A prospective, randomised controlled study. *Lancet* 2009; 373:547–556
48. Carcillo JA, Davis AL, Zaritsky A: Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. *JAMA* 1991; 266:1242–1245
49. Ninis N, Phillips C, Bailey L, et al: The role of healthcare delivery in the outcome of meningococcal disease in children: case-control study of fatal and non-fatal cases. *BMJ* 2005; 330:1475
50. Foland JA, Fortenberry JD, Warshaw BL, et al: Fluid overload before continuous hemofiltration and survival in critically ill children: A retrospective analysis. *Crit Care Med* 2004; 32:1771–1776
51. Brophy PD: Renal supportive therapy for pediatric acute kidney injury in the setting of multiorgan dysfunction syndrome/sepsis. *Semin Nephrol* 2008; 28:457–469
52. Krafte-Jacobs B, Sivit CJ, Mejia R, et al: Catheter-related thrombosis in critically ill children: Comparison of catheters with and without heparin bonding. *J Pediatr* 1995; 126:50–54
53. Pierce CM, Wade A, Mok Q: Heparin-bonded central venous lines reduce thrombotic and infective complications in critically ill children. *Intensive Care Med* 2000; 26:967–972
54. Chaïbou M, Tucci M, Dugas MA, et al: Clinically significant upper gastrointestinal bleeding acquired in a pediatric intensive care unit: A prospective study. *Pediatrics* 1998; 102(4 Pt 1):933–938
55. Gauvin F, Dugas MA, Chaïbou M, et al: The impact of clinically significant upper gastrointestinal bleeding acquired in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2001; 2:294–298
56. Sheridan RL, Yu YM, Prelack K, et al: Maximal parenteral glucose oxidation in hypermetabolic young children: A stable isotope study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1998; 22:212–216