

## **Documento de consenso SECIP-SEUP sobre manejo de sepsis grave y Shock séptico en pediatría**

**Alonso Salas MT <sup>a</sup>, de Carlos Vicente Juan Carlos <sup>b</sup>,  
Gil Antón J <sup>c</sup>, Pinto Fuentes I <sup>d</sup>, Quintilla Martinez JM  
<sup>e</sup>, Sánchez Díaz JI <sup>f</sup>.**

**a: Urgencias Pediátricas.Hospital Virgen del Rocío.Sevilla**

**b: UCIP. Hospital Son Dureta. Mallorca**

**c: UCIP. Hospital Cruces. Bilbao**

**d: Urgencias PediátricasHospital Severo Ochoa. Leganes**

**e: Urgencias Pediátricas. Hospital Sant Joan de Deu. Barcelona**

**f: UCIP. Hospital Doce de Octubre. Madrid**

## INTRODUCCIÓN

La incidencia, morbilidad y mortalidad de la sepsis la convierten en un importante problema sanitario que requiere la adopción de medidas específicas dirigidas a tomar conciencia del problema, identificarlo precozmente, desarrollar pautas de actuación de acuerdo a los conocimientos actuales y facilitar su aplicación en la práctica asistencial. En el caso de la sepsis, una rápida identificación y un tratamiento precoz y adecuado pueden disminuir tanto su mortalidad como sus secuelas. Sin embargo, existe una menor concienciación global sobre el problema sanitario que representa la sepsis frente a otros problemas como el cáncer o cardiopatía isquémica. Además varios estudios, en diferentes ámbitos, demuestran que el tratamiento actual no es tan precoz, ni tan adecuado como se podría realizar <sup>1-3</sup>.

En este contexto se inició en el año 2002 la campaña "sobrevivir a la sepsis" (SSC) <sup>4</sup> [<http://www.survivingsepsis.org/>], una iniciativa de varias sociedades científicas, apoyadas por la industria farmacéutica, que tenía como objetivo concienciar sobre el problema y conseguir una reducción de la mortalidad de la sepsis (en un 25% para el año 2009). Una de sus fases suponía el desarrollo de pautas de actuación clínica sobre sepsis grave y shock séptico. Así, fruto del consenso internacional de varias sociedades científicas se publicaron las guías sobre el manejo de sepsis grave y shock séptico en el año 2004, que han sido actualizadas en el año 2008. Además de las recomendaciones generales en ambas guías existe un apartado específico para la sepsis pediátrica <sup>5,6</sup>.

Sumándose a esta iniciativa internacional, en España la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES) y Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) han elaborado un documento de consenso sobre manejo sepsis grave en urgencias en pacientes adultos <sup>7</sup>.

Los pediatras, preocupados tradicionalmente por las sepsis extrahospitalarias, no podemos ser ajenos a esta iniciativa internacional y nacional para mejorar el manejo de la sepsis grave. Así el presente artículo es fruto de la iniciativa de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP) y la Sociedad Española de Urgencias Pediátricas (SEUP), que con la misma filosofía de la campaña sobrevivir a la sepsis pretende desarrollar unas pautas de actuación clínica con medidas de actuación

concretas sobre la sepsis grave basadas en la evidencia actual disponible, fruto del consenso de un grupo de expertos de ambas sociedades.

## **EPIDEMIOLOGÍA:**

La incidencia de sepsis grave varía según los diferentes estudios, la metodología y la población estudiada. En adultos se ha encontrado una incidencia de 47-300 casos por 100.000 habitantes, con una mortalidad entre 28-50%<sup>8,9</sup>. Así, de forma global se puede estimar que en el mundo se producen unos 18.000.000 casos/ año de sepsis grave con 1.400 muertos al día.

En España se encuentran cifras similares<sup>10,11</sup>, lo que supondría unos 45.000 casos anuales de los que fallecerían unos 13.000. Además, su incidencia parece estar aumentando a un ritmo del 7-9% anual<sup>9</sup> por diversos factores, como son el aumento de la expectativa de vida, el mayor número de pacientes con enfermedades crónicas, con inmunodepresión (inmunosupresores, quimioterapia, etc.) o el incremento de técnicas y procedimientos invasivos<sup>9</sup>. Aunque existe una tendencia a la disminución de la mortalidad, el aumento del número de casos sigue incrementando su morbimortalidad global<sup>9</sup>.

En la infancia no existen suficientes estudios epidemiológicos como para saber lo que supone en nuestro medio. Aunque se ha encontrado una incidencia de 56-60 sepsis /100.000 niños, incidencia que es mucho más alta en menores de 1 año (500-900/100.000), disminuyendo posteriormente (20/100.000)<sup>8,12</sup>. Así, los pacientes neonatales suponen más de un 33% del total y los menores de 1 año entre un 48-66%<sup>13</sup>La mortalidad hospitalaria global es de un 9-12,4%<sup>8,12</sup>. En los estudios realizados en España se observa una incidencia<sup>11,12,14</sup> y mortalidad similar<sup>11</sup>. Si nos referimos a los pacientes ingresados un UCI pediátrica aproximadamente un 23% tienen sepsis<sup>15</sup>.

Como sucede en adultos también la incidencia parece estar aumentando, en relación con el aumento de la supervivencia de recién nacidos de muy bajo peso y de niños con enfermedades crónicas<sup>12</sup>. Aproximadamente un 49% de los pacientes con sepsis tienen enfermedades subyacentes. El panorama de la sepsis está cambiando en nuestro medio, disminuyendo las sepsis extrahospitalarias en pacientes sanos, producidas por microorganismos incluidos en el calendario de vacunación y aumentando en pacientes con enfermedad de base o inmunocomprometidos.

## **METODOLOGÍA:**

A iniciativa de ambas sociedades científicas (SECIP y SEUP) se crea un Grupo de trabajo sobre manejo de sepsis grave constituido por 6 miembros, 3 pertenecientes a la SECIP y 3 a la SEUP para la elaboración de un Documento de consenso; uno de los miembros del grupo actuó como coordinador

El grupo de trabajo realizó una revisión en profundidad de la evidencia existente sobre el diagnóstico y tratamiento de la sepsis grave procedente de la bibliografía internacional y española (Medline-pubmed, Embase, Índice Médico Español, Cochrane Library y otras búsquedas personales). Se asignó a cada integrante un aspecto concreto de la sepsis para realizar la revisión bibliográfica. El proceso de consenso se realizó con metodología de panel de expertos. Se hizo inicialmente mediante sistema Delphi modificado, mediante correo electrónico, y posteriormente con metodología de grupo nominal se celebró una reunión de panel de expertos para discutir y elaborar las recomendaciones finales. Se realizaron sucesivos ciclos de discusión y reelaboración de las propuestas hasta lograr un consenso considerado mínimo (acuerdo de 5 sobre los 6 expertos). El coordinador del grupo actuó como facilitador.

Cómo sucede con las guías internacionales, elaboradas con una metodología similar, muchas de las recomendaciones, especialmente en el campo pediátrico, no tienen la suficiente evidencia como para poder ser consideradas de forma incuestionable un estandar de tratamiento, por lo que se hace necesario la búsqueda de un consenso en el que radica, al mismo tiempo, su fortaleza y su debilidad. Para intentar implementar en la práctica asistencial estas recomendaciones o guías, los aspectos esenciales del tratamiento se concretan en paquetes de medidas específicas, secuenciales, con un horario concreto y una sencilla comprobación de su cumplimiento.

Durante todo el proceso no ha existido soporte de la industria ni conflictos de interés que afecten a los miembros del grupo de trabajo.

# 1. - DETECCIÓN E IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE SÉPTICO

## Definiciones

El término Sepsis ha tenido un significado confuso a lo largo de los años, tradicionalmente se ha empleado para definir al paciente crítico con infección sistémica.

En el año 1991 la conferencia de la American College of Chest Physicians y la Society of Critical Care Medicine ACCP/SCCM estableció una primera terminología para los confusos términos relacionados con el proceso séptico<sup>16</sup>. Posteriormente, en el año 2001, varias sociedades de Cuidados Intensivos europeas y americanas en una nueva conferencia conjunta (2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference), efectuaron una nueva revisión de dicha terminología<sup>17</sup>. Y, finalmente en el 2005 se publicó la adaptación pediátrica de estos términos, a través de una nueva conferencia de consenso<sup>18</sup>.

La sepsis se define como un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) en presencia, o como resultado, de infección sospechada o confirmada. El espectro clínico de la sepsis comienza cuando una infección sistémica (bacteriemia, viremia, fungemia) o una infección localizada (meningitis, neumonía, píelonefritis, etc.) producen una afectación sistémica, y pueden progresar desde una sepsis a sepsis grave, a shock séptico y por último a la muerte<sup>19-21</sup>.

Actualmente se define por consenso de expertos<sup>18</sup>.

### **INFECCIÓN:**

Infección sospechada o probada (por cultivo positivo o reacción cadena polimerasa) causada por cualquier patógeno o síndrome clínico asociado a alta probabilidad de infección. Evidencia de infección incluye hallazgos en el examen clínico, imagen, o pruebas de laboratorio (como presencia de leucocitos en líquido normalmente estéril, perforación visceral, radiografía compatible con neumonía, exantema petequial o purpúrico o púrpura fulminante)

**BACTERIEMIA:**

Presencia de bacterias viables en sangre. No se debe considerar sinónimo de sepsis porque la bacteriemia puede ser transitoria y asintomática. Además, bacterias viables en sangre solo se encuentran en el 50% de los casos de sepsis graves y shock sépticos<sup>22</sup>.

**SIRS:**

La presencia de al menos dos de los siguientes cuatro criterios, uno de los cuales debe ser alteración de la temperatura o recuento leucocitario:

1. Temperatura corporal central  $> 38,5^{\circ}\text{C}$  o  $< 36^{\circ}\text{C}$  (rectal, vesical, oral o sonda central)
2. Taquicardia, definida como una elevación  $>2$  DE (desviaciones estándar) de la media para su edad en ausencia de estímulos externos, medicación o estímulo doloroso; o elevación persistente inexplicable durante 0,5-4 horas; o Por debajo del año de edad, bradicardia  $<$  percentil 10 para su edad en ausencia de estímulo vagal, medicación beta-bloqueante o cardiopatía congénita o disminución de la frecuencia inexplicable durante más de 0,5 horas
3. Taquipnea: frecuencia respiratoria  $> 2$  DE sobre la media para la edad, o ventilación mecánica para un proceso agudo no relacionado con enfermedad neuromuscular o anestesia general.
4. Recuento leucocitario elevado o disminuido para su edad (no secundario a quimioterapia) ó  $>10\%$  de neutrófilos inmaduros.

**SEPSIS:**

SIRS en presencia, o como resultado, de infección sospechada o confirmada.

Los hallazgos de SIRS no deben ser explicados por otras causas.

**SEPSIS GRAVE:**

SEPSIS y uno de: disfunción cardiovascular o síndrome de distrés respiratorio agudo ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ , infiltrado bilateral agudo, no evidencia de fallo cardíaco izquierdo) o dos o más disfunciones del resto de órganos (Tabla I).

**SHOCK SÉPTICO:**

Sepsis y disfunción orgánica cardiovascular (Tabla I).

La definición de shock séptico persiste probablemente como el punto más problemático. Hasta este último consenso pediátrico se definía como “hipotensión arterial ( $PA \leq 2$  DE para la edad) y/o hipoperfusión periférica, manifestada por relleno capilar lento”. No obstante, en este último consenso se define por la presencia de disfunción cardiovascular. Esto es debido a que una de las principales diferencias en el shock séptico entre adultos y niños es que los niños pueden estar gravemente enfermos y mantener al mismo tiempo cifras de tensión arterial normales hasta fases muy avanzadas<sup>18-23</sup>.

### **SEPSIS MENINGOCOCICA**

En la infancia la meningococemia sigue siendo la causa de sepsis de origen comunitario mas frecuente (> 90 % de los casos de sepsis con púrpura)<sup>24</sup>.

#### **Sepsis meningocócica posible (los 3 puntos)**

Fiebre, malestar, taquicardia y vómitos

Deterioro brusco del estado circulatorio o hipotensión

Rash petequiral diseminado que no desaparece a la presión

#### ***Sepsis meningocócica probable***

Cuadro clínico anterior y

Diplococos gram negativos en cualquier fluido estéril (sangre, LCR, lesiones purpúricas)

#### ***Sepsis meningocócica definitiva***

Cuadro clínico anterior y aislamiento de Neisseria meningitidis o detección mediante PCR en cualquier sitio estéril

## **TABLA I. CRITERIOS DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA.**

### **Disfunción cardiovascular**

Tras administración de fluidos isotónicos  $\geq 40$  ml/kg en 1h: presión arterial  $< P5$  para su edad o PAS  $< 2DE$  por debajo de normal para su edad

ó

Necesidad de drogas vasoactivas para mantener PA en rango normal (Dopamina  $> 5$  mcg/kg/min o cualquier dosis de Adrenalina, Noradrenalina o Dobutamina).

ó

Dos de los siguientes:

- Acidosis metabólica inexplicable: déficit de bases  $< 5$  mEq/L
- Incremento de lactato arterial  $> 2$  veces por encima del normal
- Oliguria  $< 0,5$  ml/kg/h
- Relleno capilar alargado  $> 5$  seg
- Gradiente de T<sup>a</sup> central-periférica  $> 3^{\circ}C$

### **Disfunción respiratoria**

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $< 300$ , sin cardiopatía cianótica o enfermedad pulmonar previas

ó

PaCO<sub>2</sub>  $> 65$  (o 20 mmHg sobre la PaCO<sub>2</sub> basal)

ó

Necesidad de  $> 50\%$  de FiO<sub>2</sub> para SatO<sub>2</sub>  $> 92\%$

### **Disfunción neurológica**

Score de coma de Glasgow  $\leq 11$

ó

Cambio brusco con descenso de  $\geq 3$  puntos desde un score basal anormal.

### **Disfunción hematológica**

Recuento plaquetario  $< 80.000/mm^3$  o descenso del 50% del valor previo anterior a 3 últimos días (en pacientes crónicos hemato-oncológicos)

ó

Relación internacional normalizada (INR)  $> 2$

### **Disfunción renal**

Creatinina sérica  $\geq 2$  veces por encima del límite para su edad o el doble de la basal

### **Disfunción hepática**

Bilirrubina total  $\geq 4$  mg/dl (no en neonatos)

ó

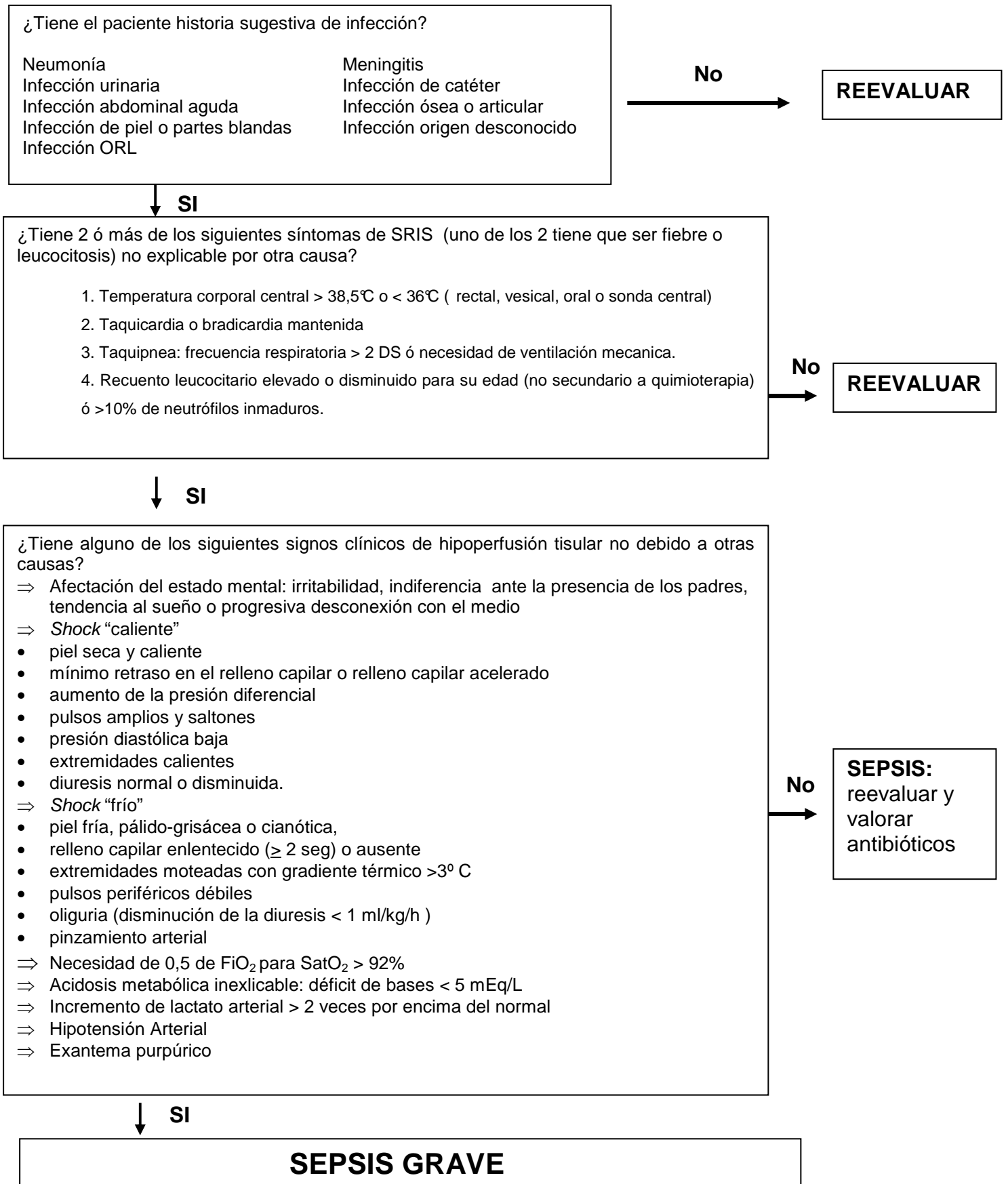
ALT 2 veces por encima del límite normal para su edad.

**Tabla 2:** Variables de signos vitales y de laboratorio en función de la edad (valor inferior de frecuencia cardiaca, leucocitos y presión arterial es el percentil 5 y valor superior de frecuencia cardiaca, respiratoria y leucocitos es el percentil 95)

Edad	Frecuencia Cardiaca (latidos/minuto)		Frecuencia Respiratoria (respiraciones/minuto)	Leucocitos (Leucocitos x $10^3/mm^3$ )	TAS (mmHg)
	Taquicardia	Bradicardia			
0 días a 1 sem	>180	<100	>50	>34	<59
1 sem a 1 mes	>180	<100	>40	>19.5 ó <5	<69
1 mes a 1 año	>180	<90	>34	>17.5 ó <5	<75
2-5 años	>140	NA	>22	>15.5 ó <6	<74
6-12 años	>130	NA	>18	>13.5 ó <4.5	<83
13 a <18 años	>110	NA	>14	>11 ó <4.5	<90

**Tabla 2: Límites de normalidad**

**Tabla 3: ALGORITMO DE DETECCION DE SEPSIS GRAVE**



## MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA SEPSIS Y DEL SHOCK SEPTICO

El diagnóstico de la sepsis grave y el shock séptico es clínico y debe hacerse precozmente, por lo que es importante tener un alto grado de sospecha ante hallazgos físicos potencialmente compatibles. Las manifestaciones pueden variar en función del tiempo de evolución de la infección, el microorganismo causal y el estado previo de salud del paciente. Podemos resumir que todas ellas son consecuencia de alguno de los siguientes hechos: inflamación sistémica, disfunción cardiovascular, disponibilidad de oxígeno disminuida o metabolismo tisular alterado.

### VALORACION INICIAL

Para la valoración clínica vital inmediata y la orientación en base a prioridades, se debe comenzar por aplicar la sistemática del **Triángulo de Evaluación Pediátrica**<sup>25</sup>. Se basa en tres pilares fundamentales: la apariencia, la respiración y la circulación.

En la **apariciencia** se valora el nivel de conciencia, pero también el contacto con el medio, la actividad espontánea y el estado tranquilo o ansioso. El niño séptico suele mostrarse postrado, quejoso, hipotónico, obnubilado, irritable o ansioso. Estas alteraciones de la apariencia pueden ser indicadores de perfusión cerebral disminuida.

El lado de la **respiración** incluye la taquipnea y cualquier signo de dificultad respiratoria. La primera puede ser secundaria a acidosis metabólica. Los signos de dificultad respiratoria más importante pueden sugerir un foco pulmonar (neumonía, empiema...). En casos más extremos, la disminución del nivel de conciencia puede condicionar que el niño no sea capaz de mantener una vía aérea permeable.

En el apartado de la **circulación** se valoran de forma rápida el color de la piel y los signos de perfusión. Habitualmente los niños en shock se muestran pálidos y en ocasiones con piel moteada. Al tacto las extremidades suelen estar frías (excepto en el shock "caliente") y los pulsos se palpan acelerados e incluso débiles.

Esta sistemática descrita no constituye la exploración física completa sino que, como hemos dicho, es un paso previo inicial, necesariamente rápido, que permitirá establecer prioridades de actuación antes de emplear más tiempo en el examen físico detallado y la puesta en marcha de exploraciones complementarias.

## ANAMNESIS

Además de obtener una historia detallada de la enfermedad actual, de las características de sus síntomas y del tiempo de evolución de los mismos, es importante recoger información acerca de:

- Antecedentes patológicos relevantes.
- Enfermedades crónicas.
- Situaciones clínicas que pueden implicar inmunodepresión
- Medicaciones que ha recibido el paciente
- Alergias medicamentosas
- Tratamientos antibióticos previos
- Colonizaciones previas por gérmenes potencialmente patógenos.

## EXAMEN FISICO DETALLADO

### **Peso**

Es fundamental recoger el peso del paciente, que nos guiará en el cálculo de fluidos y medicaciones.

### **Respiratorio**

La valoración respiratoria incluirá la observación de signos externos de dificultad respiratoria, la auscultación pulmonar, la determinación de la frecuencia respiratoria y la medición de la saturación de la hemoglobina por pulsioximetría. Los pacientes sépticos generalmente presentan taquipnea<sup>26-28</sup>, aunque en situación de afectación del nivel de conciencia o de shock instaurado podemos encontrar bradipnea o incluso apneas, sobre todo en recién nacidos y lactantes<sup>29</sup>. Mediante la auscultación podemos sospechar un foco infeccioso pulmonar (neumonía, empiema...) o un edema secundario a disfunción cardíaca o aumento en la permeabilidad capilar.

### **Cardiocirculatorio**

En la valoración clínica de la situación hemodinámica se deben tener en cuenta inicialmente los siguientes signos: la frecuencia cardíaca, el aspecto, color y

temperatura de la piel, el relleno capilar, los pulsos centrales y periféricos y la tensión arterial.

En la infancia, hasta fases más avanzadas del shock no se produce hipotensión <sup>19-27</sup>, por lo que es fundamental que el diagnóstico de sepsis se haga precozmente, a través del resto de las manifestaciones clínicas. En los niños y sobre todo en los lactantes, el mantenimiento del gasto cardiaco en las primeras fases del shock se consigue a través del aumento de la frecuencia cardiaca más que del volumen latido. Por ello, la **taquicardia** es el signo más precoz y puede alcanzar valores muy altos <sup>27, 28,30-32</sup>.

En la **piel** se producen una serie de manifestaciones como consecuencia del compromiso hemodinámico, que expresan fundamentalmente la puesta en marcha de mecanismos compensadores. Esto hace que su exploración sea un indicador de bajo gasto cardiaco, aun en presencia de tensión arterial normal<sup>19,33</sup>. Como consecuencia de la vasoconstricción periférica la piel se muestra fría, pálida y moteada. Esta frialdad generalmente comienza en áreas distales y se extiende en sentido proximal.

Otro signo útil para valorar la perfusión periférica es el **tiempo de relleno capilar**<sup>19,33</sup>, que debe medirse en el lecho ungueal y colocando la extremidad ligeramente por encima de la altura del corazón, para asegurar que se valora el relleno capilar arteriolar y no la estasis venosa. Se considera dentro de la normalidad si es inferior a 2 segundos. Aunque es un signo de utilidad<sup>34</sup>, hay que ser consciente de que tiene una baja reproducibilidad interobservador y que está influenciado por factores ambientales, como la temperatura de la habitación<sup>34-39</sup>.

En la valoración de los **pulsos**, se tiene en cuenta su volumen, frecuencia y regularidad. Generalmente descienden cuando cae el gasto cardiaco, llegando a condicionar pulsos casi indetectables. De todas formas, hay que tener muy en cuenta que en las fases iniciales del shock séptico, si existe vasodilatación periférica, la presión diferencial puede ser elevada y los pulsos apreciarse como saltones <sup>32</sup>. Un pulso rápido (taquicardia) en el contexto de sepsis es un signo precoz de shock, aunque también puede estar influido por otros factores, como fiebre, ansiedad o dolor. La presencia de bradicardia es un signo de especial alarma, ya que puede indicar arritmia o inminencia de parada cardiorrespiratoria <sup>32</sup>. La vasoconstricción periférica intensa puede manifestarse como discrepancia entre la intensidad de pulsos centrales y pulsos periféricos.

La **presión arterial** se valora inicialmente, en el momento del diagnóstico clínico, por métodos no invasivos. En fases iniciales del shock puede ser normal, gracias a los mecanismos compensadores, como la taquicardia o el aumento de las resistencias periféricas. En fases más avanzadas se produce hipotensión.

### **Nivel de conciencia y estado mental**

Las manifestaciones del shock séptico a este nivel están en relación con el compromiso de la perfusión cerebral. El paciente puede estar ansioso, agitado y confuso o mostrarse apático, postrado y quejoso. Puede aparecer alteración de la conciencia, obnubilación progresiva e incluso coma.

### **Otros datos**

La **fiebre** es un signo casi siempre presente, aunque puede faltar en neonatos, lactantes pequeños o en pacientes inmunodeprimidos<sup>26,29,40</sup>. En fase de shock instaurado es frecuente la presencia de inestabilidad térmica, con picos febriles e hipotermia.

Otro signo frecuente es la **oliguria**, consecuencia de la afectación de la perfusión renal.

Puede existir **edema** periférico.

También pueden observarse lesiones petequiales y equimosis. Son frecuentes en la sepsis por *Neisseria meningitidis*<sup>24,41</sup>, aunque pueden aparecer en las infecciones por otros gérmenes y también ser manifestación de una coagulación intravascular diseminada. Otras manifestaciones cutáneas que orientan hacia el agente etiológico es la presencia de ectima gangrenoso en las sepsis por *Pseudomonas* o las lesiones de varicela en el Shock Tóxico por estreptococo.

Además de lo que se ha detallado hasta ahora, que corresponde a la clínica general de la sepsis y el shock séptico, existen una serie de manifestaciones que pueden orientarnos hacia focos localizados de infección asociados a la sepsis. Muchas veces se trata del foco origen, pero otras veces corresponde a localizaciones a distancia por diseminación.

En el lactante pequeño las manifestaciones clínicas son más inespecíficas<sup>26,29,40</sup>. Pueden presentar inestabilidad térmica con hipotermia en lugar de fiebre, apneas, bradicardia e irritabilidad.

## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS EN LA SEPSIS

En un paciente con sospecha de sepsis pueden realizarse diversas exploraciones complementarias (tabla 4), con los siguientes objetivos:

- Apoyar el diagnóstico clínico de sepsis
- Valorar la repercusión de la misma, su gravedad, su evolución y su pronóstico
- Establecer el foco origen de la infección
- Averiguar el agente etiológico (diagnóstico microbiológico)

**Tabla 4.-** Exploraciones complementarias de utilidad en el paciente séptico

OBJETIVO	EXPLORACIONES
Apoyar el diagnóstico clínico de sepsis	Hemograma Proteína C reactiva Procalcitonina Otros marcadores de infección bacteriana
Valora la repercusión sistémica, la gravedad y el pronóstico	Equilibrio ácido-base Lactato Coagulación Glucosa Ionograma Urea Creatinina Transaminasas Troponina Ecocardiografía
Establecer el foco origen de la infección	Examen de orina Examen de LCR Estudios de imagen
Averiguar el agente etiológico (diagnóstico microbiológico)	Hemocultivo Urocultivo Cultivo LCR Otros cultivos Técnicas de diagnóstico rápido (PCR)

No todas estas pruebas complementarias están indicadas en todos los casos. Algunas se realizan en el abordaje inicial (tabla 5) y otras en función de la etiología sospechada o del foco infeccioso detectado clínicamente.

**Tabla 5.-** Exploraciones complementarias iniciales en el paciente séptico

SANGRE		ORINA
Hemograma	Lactato	Examen básico de orina
Proteína C reactiva	Coagulación	Tinción de Gram
Procalcitonina	Urea	Urocultivo
Equilibrio ácido-base	Creatinina	
Ionograma,	Transaminasas	
Calcio iónico	HEMOCULTIVO	
Glucosa		
Bilirrubina		

## DIAGNOSTICO DE LA SEPSIS, REPERCUSIÓN Y PRONÓSTICO

---

### Hemograma

La leucocitosis, la neutrofilia y el aumento de neutrófilos inmaduros (bandas) se asocian típicamente con la presencia de infección bacteriana<sup>42-</sup>. La sensibilidad y especificidad de estos datos tomados aisladamente son insuficientes para que tengan por sí solos relevancia clínica<sup>47-52</sup>. En lactantes pequeños y menores de un mes es frecuente la presencia de leucopenia<sup>53</sup>.

La leucopenia y la neutropenia son signos de mal pronóstico en el paciente séptico<sup>54</sup>.

La serie roja inicialmente suele ser normal, aunque frecuentemente muestra anemia, más marcada con la evolución del proceso séptico<sup>52</sup>. Las plaquetas pueden ser normales o estar disminuidas por consumo y secuestro vascular. Esto último es más frecuente en la sepsis grave<sup>52,55</sup>.

### Marcadores de infección bacteriana y sepsis

Se han estudiado diversas sustancias como marcadores séricos de infección bacteriana y sepsis, pero no todas se han hecho un lugar en la práctica asistencial<sup>56-58</sup>. Para que esto pueda suceder, un parámetro tiene que demostrar utilidad y además tener disponibilidad para su análisis estandarizado y sin un coste desmesurado en los laboratorios clínicos.

#### ***Proteína C reactiva***

Es un parámetro habitualmente utilizado y que ha demostrado utilidad en el diagnóstico de infección bacteriana, pero que también tiene algunas debilidades que

hacen que su interpretación tenga limitaciones <sup>57</sup>. Existen trabajos que han demostrado que aumenta significativamente en infecciones bacterianas (neumonía, pielonefritis, enteritis), apendicitis y sepsis, aunque su valor predictivo varía según los diferentes estudios <sup>47,59-73</sup>. Como desventajas, tiene más sensibilidad que especificidad, su elevación es bastante más retardada que la de otros marcadores como la procalcitonina y se eleva también en situaciones diferentes a la infección bacteriana (postoperatorio, enfermedades autoinmunes, procesos reumatológicos o tumores malignos) <sup>74</sup>. Su determinación seriada permite monitorizar la respuesta al tratamiento <sup>75</sup>.

### ***Procalcitonina***

Es un marcador de investigación más reciente y que tiene algunas características que lo hacen superior en utilidad a la proteína C reactiva. Tiene mayor sensibilidad y especificidad que ésta en el diagnóstico de infección bacteriana <sup>47,60,64,76-79</sup> y además sus niveles pueden ayudar a distinguir con un buen valor predictivo la sepsis de la infección bacteriana localizada <sup>47,64</sup> o de otras causas de SRIS <sup>80,81</sup>. Se correlaciona con el pronóstico de la sepsis <sup>54,66,82,83</sup> y permite monitorizar la respuesta al tratamiento <sup>84</sup>. Otra ventaja es que se eleva de forma más precoz que la proteína C reactiva <sup>53</sup>, por lo que es de mayor utilidad en pacientes con una evolución corta de la fiebre.

### ***Otros marcadores de sepsis***

Pueden enumerarse diversas citoquinas cuya elevación se ha estudiado en infecciones bacterianas y sepsis: IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$ , TNF, amiloide, sTREM-1, G-CSF. Ninguna de ellas se ha generalizado para la práctica clínica diaria, por lo que su análisis en detalle escapa a los objetivos de esta pauta.

### **Equilibrio ácido - base**

Aunque en algunos casos y en fases muy iniciales puede haber alcalosis respiratoria por hiperventilación o acidosis respiratoria si existe compromiso de la función pulmonar, el patrón habitual del equilibrio ácido-base en el niño séptico es la acidosis metabólica.

### **Lactato**

La elevación del lactato forma parte de la definición de disfunción orgánica y, por tanto, de sepsis grave. A pesar de que siempre se ha considerado que la causa de su aumento es la hipoxia tisular, actualmente se sabe que hay otros factores implicados <sup>85-87</sup>.

Su nivel se correlaciona con la evolución de la sepsis<sup>88</sup>, tanto en adultos como en niños, y sirve para valorar la respuesta al tratamiento. El mantenimiento de niveles de lactato elevados se asocia con una alta mortalidad, mientras que su descenso en las primeras horas de terapia es un signo de buen pronóstico <sup>90,91</sup>. Es importante tener en cuenta que su determinación en sangre venosa periférica debe interpretarse con precaución, ya que la correlación con el lactato arterial no es del todo buena <sup>92</sup>.

## **Coagulación**

Toda sepsis tiene repercusión en el sistema de la coagulación. Los hallazgos pueden variar desde mínimas alteraciones en los parámetros básicos de laboratorio hasta una coagulación intravascular diseminada (CID), que es un signo de mal pronóstico <sup>93</sup>.

Los hallazgos de laboratorio propios de la CID son los siguientes <sup>94</sup>:

### 1. Por consumo de plaquetas y factores de la coagulación:

- Trombocitopenia
- Prolongación del tiempo de protrombina (TP), en un 50-75 % de los casos.
- Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), en un 50-60 % de los casos.
- Descenso de factor VIII.

### 2. Por formación de fibrina

- Descenso en el fibrinógeno, no siempre presente ya que el fibrinógeno es un reactante de fase aguda que puede aumentar por la inflamación y la sepsis subyacente. Se considera que tiene una sensibilidad de sólo el 28 %, por lo que un fibrinógeno normal no descarta la presencia de CID.

- Prolongación del tiempo de trombina, cuando el fibrinógeno está disminuido.
- Anemia hemolítica microangiopática

### 3. Por fibrinólisis

- Aumento de PDF, en el 85 % de los casos de CID. No es un dato específico, ya que pueden estar elevados en otras situaciones.
- D-dímero, elevado en el 90 % de los pacientes con CID y mucho más específico que los PDFs.

Ninguno de estos hallazgos de laboratorio es por sí mismo diagnóstico de CID. Deben valorarse en conjunto y mediante determinaciones seriadas, ya que se comportan de forma dinámica. Resulta más útil estudiar su evolución que interpretar el valor de un momento concreto.

Para aumentar la precisión del diagnóstico de CID, se han propuesto varios scores que puntúan con diferente peso específico las alteraciones de parámetros analíticos<sup>95,96</sup>. No existe evidencia de la utilidad en niños de ninguno de ellos.

## **Marcadores de disfunción cardíaca**

### ***Ecocardiografía***

Además de diagnosticar y monitorizar la disfunción cardíaca asociada al shock séptico, la ecocardiografía permite también en algunos casos identificar el foco de origen de la sepsis (pericarditis, endocarditis)<sup>97,100</sup>.

### ***Troponina***

Diversas series de pacientes con sepsis o shock séptico han mostrado niveles elevados de troponinas. Sus niveles se correlacionan con la existencia de disfunción cardíaca y con el pronóstico<sup>101-103</sup>. No existen suficientes estudios en pediatría que permitan estratificar el riesgo en función de los niveles del marcador.

### ***Péptido natriurético cerebral (BNP)***

Se ha estudiado el comportamiento del BNP en pacientes adultos y pediátricos con sepsis, en los que se ha observado que sus niveles son significativamente mayores que en los controles y además permite distinguir los

pacientes con sepsis de los pacientes con alteración hemodinámica de origen cardiaco <sup>104-107</sup>. De todos modos los estudios son todavía poco numerosos y los tamaños muestrales limitados, por lo que las conclusiones no deben trasladarse de forma rutinaria a la práctica clínica.

## **DIAGNÓSTICO DEL FOCO DE INFECCION**

Además del diagnóstico del propio estado séptico, es importante determinar el foco originario de la infección, así como posibles focos secundarios a la bacteriemia. Este modo de actuación posibilita la toma de medidas específicas, tanto farmacológicas como intervencionistas, para el control de dichos focos infecciosos. Pueden estar indicadas diversos tipos de pruebas complementarias, unas se realizarán sistemáticamente y otras en función de la sospecha clínica.

### **Analítica de orina**

Debe realizarse en todos los pacientes un examen básico de orina que incluya parámetros de infección: células, nitritos y tinción de gram para la identificación de gérmenes, además de urocultivo. La recogida de la muestra debe realizarse mediante técnica esteril.

### **Pruebas de imagen**

#### ***Radiografía simple***

Útil para el diagnóstico de neumonías y derrames pleurales como focos infecciosos intratorácicos. Permite también valorar la existencia de edema pulmonar.

#### ***Ecografía***

Puede ser diagnóstica en derrames pleurales, empiemas, abscesos, artritis y otras colecciones <sup>108-110</sup>.

#### ***TAC***

Permite la detección de colecciones a diferentes niveles (intracraneal, senos paranasales, abscesos cervicales, empiema, abdominal, retroperitoneal, pélvico, genitourinario). Generalmente es de segunda elección cuando la ecografía no es concluyente <sup>108-110</sup>, ya que implica irradiación y además obliga al traslado del paciente, lo que supone un riesgo.

#### **Estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR)**

La punción lumbar tiene como objetivo el diagnóstico de meningitis asociada a la sepsis. Está indicada en pacientes con signos meníngeos positivos o con manifestaciones neurológicas <sup>31,111-112</sup>. También debe realizarse sistemáticamente en el lactante séptico <sup>46</sup>, aunque no haya signos clínicos de sospecha de meningitis, salvo que exista contraindicación. Debe retrasarse si hay insuficiencia respiratoria o inestabilidad hemodinámica <sup>111</sup>.

Está contraindicada si existen signos de hipertensión intracraneal grave o focalidad neurológica <sup>111-112</sup>. La coagulopatía significativa también es una contraindicación para su realización, por lo que se recomienda que se demore mientras la cifra de plaquetas sea inferior a 40000 – 50000/mm<sup>3</sup> <sup>113-114</sup> o el tiempo de protrombina inferior al 50 % del control.

El estudio del LCR debe incluir: la determinación de proteínas, glucosa, hematíes, leucocitos y fórmula, así como tinción de Gram y cultivo. Si no existe contraindicación, debe realizarse lo más precozmente posible, ya que se ha observado que el cultivo de LCR puede negativizarse en las primeras 2 horas tras la dosis de antibiótico <sup>111-115</sup>.

El uso de técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en LCR aumenta la sensibilidad y la precocidad en el diagnóstico microbiológico, sobre todo en pacientes que han recibido antibióticos en el momento de realizar la punción lumbar <sup>111-116</sup>. Actualmente se recomienda la realización de estudios de PCR en el LCR de pacientes con sepsis.

## **DIAGNOSTICO MICROBIOLOGICO**

### **Hemocultivo**

El hemocultivo es el estudio microbiológico básico que debe incluirse siempre en la evaluación inicial de todo paciente con sospecha clínica de sepsis o shock séptico <sup>31,108,110</sup>, por lo que es importante minimizar los factores que pueden condicionar un resultado falso negativo.

Diversos estudios han demostrado que uno de los factores que más influyen en la sensibilidad del hemocultivo es el volumen de sangre extraída para su realización <sup>108,117-123</sup>. Aunque no existe suficiente evidencia para determinar el volumen exacto, resultan razonables ciertas cantidades mínimas <sup>28,118-120,123,124</sup>.

- Lactantes: 1 - 2 ml.

- Niños: 4 ml
- Adolescentes y adultos: 10 ml.

Si se ha administrado alguna dosis de antibiótico, es recomendable recoger un hemocultivo inmediatamente antes de la siguiente dosis <sup>125</sup>.

Si el paciente séptico es portador de catéter central debe tomarse siempre una muestra a través del mismo y otra por punción percutánea <sup>123</sup>.

### **Urocultivo**

En toda sospecha de sepsis debe obtenerse una muestra de orina para cultivo mediante técnica estéril <sup>31</sup>.

### **Otros cultivos**

En función del foco infeccioso sospechado deben obtenerse las correspondientes muestras para cultivo, de forma que se aumenten al máximo las posibilidades de identificación del germen causal <sup>31,108-110</sup>. De todos modos, la recogida de muestras para cultivo nunca debe retrasar el inicio del tratamiento antibiótico y para algunas técnicas invasivas debe elegirse el momento óptimo en función del estado respiratorio y hemodinámico del paciente.

### **Pruebas rápidas: PCR**

En los últimos años se han desarrollado técnicas de biología molecular, como la PCR, que pueden contribuir a un diagnóstico microbiológico más precoz y a una mayor sensibilidad en la detección del germen <sup>126-133</sup>. Su utilidad puede ser superior al hemocultivo en muestras obtenidas con posterioridad al inicio del tratamiento antibiótico.

## **MEDIDAS INICIALES DE REANIMACIÓN y SOPORTE HEMODINÁMICO**

Ante la sospecha clínica iniciar tratamiento inmediatamente sin demora en espera de exploraciones complementarias o de su traslado a una Unidad de Cuidados Intensivos o a otro centro. La precocidad en la instauración del tratamiento y en el logro de los objetivos va a ser determinante para el pronóstico.

- Establecer el ABC de la reanimación: si es necesario iniciar RCP, o apoyo respiratorio con apertura de la vía aérea, ventilación o intubación, si es preciso.
- Administración de oxígeno.
- Monitorización de FC, FR, ECG continuo, pulsioximetría y PA no invasiva
- Canalización de 2 vías periféricas o en su defecto vía intraósea (valorar sedoanalgesia).
- Fluidoterapia: cristaloides o coloides 20 cc/Kg en 5-10 minutos, de forma repetida hasta logro de objetivos o aparición de signos de sobrecarga de volumen. Para lograr la administración de líquidos usar manguito de presión a 300 mm de Hg o presión manual.
- Extracción de muestra para analítica: hemocultivo, hemograma, gasometría, iones, calcio ionico, urea, creatinina, transaminasas, lactato, coagulación.
- Corregir hipocalcemia/hipoglucemia.
- Valorar periódicamente la necesidad de intubación según estado de conciencia, situación cardio-respiratoria y respuesta al tratamiento.
- Otras exploraciones complementarias o cultivos para localizar el foco se realizarán precozmente tras estabilización inicial.
- Iniciar antibioterapia tan pronto como sea posible previa extracción de cultivos y siempre en la primera hora de la sospecha clínica.

En la reanimación inicial (15 primeros minutos) los parámetros para monitorizar una adecuada consecución del objetivo de mantener el gasto cardiaco son clínicos

- Frecuencia cardiaca
- Relleno capilar
- Nivel de conciencia
- Tensión arterial

El mantenimiento de la PA no es por si mismo un dato fiable de resucitación, pues el incremento de la resistencia periférica y de la frecuencia cardiaca pueden mantener la misma a expensas de un gasto cardiaco inadecuado.

Si se mantiene la situación de hipotensión, relleno capilar anormal, taquicardia o frialdad de extremidades a pesar del aporte de volumen, nos encontramos ante un

**shock refractario a fluidoterapia** y la monitorización ha de ser mas invasiva estableciendo un acceso venoso central para registro de PVC, catéter para registro continuo de presión arterial y sonda vesical. En esta fase se mantienen objetivos clínicos:

- Normalizar la FC
- Disminuir el relleno capilar por debajo de 2 segundos
- PA normal con pulsos periféricos normales sin diferencia con los centrales
- Estado mental normal

Y además se considera que debieran alcanzarse estos otros objetivos:

- Mejorar el déficit de bases.
- Diuresis > 1 cc/Kg/hora.
- Lactato sérico < de 4 mmol/l.
- PVC: 8-12 mmHg.

Ha de tenerse en consideración que el valor de la PVC se verá influenciado por la coexistencia de ventilación mecánica y alteraciones de la complianza ventricular.

- Presión de perfusión (PAM – PVC) de 65 mm/Hg (60 mmHg en menores de 1 año)
- SvcsO<sub>2</sub> ≥ 70 %

Si no logramos revertir el cuadro clínico con la perfusión de líquidos nos encontramos en situación de **shock resistente a fluidoterapia**: En esta fase, además de seguir optimizando el aporte volumétrico es necesario comenzar el tratamiento inovasopresor. En principio la dopamina es el fármaco de elección. En caso de PA normal con clínica de resistencia sistémica elevada (extremidades frías, relleno enlentecido, oliguria) o sospecha de disfunción miocárdica (3º tono, crepitantes, hepatomegalia) se sugiere el empleo de dobutamina. **Estos dos fármacos pueden ser administrados por vía periférica de forma diluida si no se tiene vía central. Si el paciente presenta shock caliente con resistencias vasculares bajas (presión diastólica inferior a la mitad de la sistólica) se sugiere el empleo de noradrenalina** <sup>33</sup>

Si a pesar del tratamiento con dobutamina o dopamina no se consiguen los objetivos terapéuticos pasamos a una situación de **shock resistente a dopamina /**

**dobutamina** y se empleará adrenalina o noradrenalina según las siguientes situaciones fisiopatológicas:

- Shock frío : relleno capilar > de 2 segundos, frialdad acra, presión diferencial estrecha, pulsos débiles: adrenalina
- Shock caliente: pulso saltón, presión diferencial amplia, relleno capilar en flash: noradrenalina.

Si no hay respuesta se trata de shock resistente a catecolaminas: se valorará hidrocortisona en función del riesgo de insuficiencia adrenal a dosis de stress: 50 – 100 mgr/m<sup>2</sup>.

El manejo posterior depende del patrón hemodinámico que puede ser cambiante durante la evolución de la enfermedad en cada paciente. Además ha de mantenerse siempre la optimización del llenado cardiaco y mantener Hb > 10 gr/dl si SvcsO<sub>2</sub> <70%

- Situación shock caliente con hipotensión (gasto cardiaco elevado, SvcsO<sub>2</sub> ≥ 70, RVS bajas): titular volumen y noradrenalina. Si la respuesta es inadecuada podría considerarse la vasopresina que en España no esta disponible, por lo habría que emplear terlipresina. Si SvcsO<sub>2</sub> < 70% considerar dosis bajas de adrenalina.
- Situación shock frío con hipotensión (bajo gasto cardiaco, SvcsO<sub>2</sub><70%): titular volumen y adrenalina. Intentar mantener SvcsO<sub>2</sub> ≥ 70% y Hb > 10 gr/dl. Si persiste hipotensión valorar noradrenalina y si SvcsO<sub>2</sub> < 70% valorar dobutamina, inhibidor de la fosfodiesterasa o levosimendan.
- Situación shock frío con PA normal (SvcsO<sub>2</sub> <70%, bajo gasto cardiaco, RVS altas): titular volumen, adrenalina y vasodilatadores. Intentar mantener SvcsO<sub>2</sub> ≥ 70% y Hb > 10 gr/dl. Si SvcsO<sub>2</sub> <70% considerar añadir inhibidores de la fosfodiesterasa. Una alternativa a lo anterior sería el empleo de levosimendan.

Durante todo el tratamiento se replanteará continuar con administración de líquidos hasta conseguir objetivos (PVC: 8-12 mmHg) y mientras no aparezcan signos de sobrecarga de volumen.

Se transfundirá concentrado de hematíes para mantener hematocrito >30% y/o Hb > 10 gr/dl si SvcsO<sub>2</sub> <70%.

En la fase de shock persistente resistente a catecolaminas está indicado la monitorización del gasto cardiaco con el objeto de alcanzar un Índice cardiaco medido por termodilución de 3.3-6.0 l/ min/ m<sup>2</sup> observando y titulando el efecto de los fluidos y drogas sobre él.

Por último, se sugiere el empleo de ECMO en shock refractario o fallo respiratorio que no responde a otras terapias.

## **FUNDAMENTOS DE LAS RECOMENDACIONES**

### **OBJETIVOS**

La resucitación precoz y por objetivos del shock séptico ha demostrado una mejoría evidente de la supervivencia <sup>134-135</sup>. Desde entonces son múltiples los trabajos que avalan las ventajas indiscutibles del tratamiento precoz y por objetivos, que va a ser determinante para el pronóstico, tanto en adultos <sup>5,136-139</sup> como en niños <sup>19,140-143</sup>

Englobamos en el concepto de “tratamiento precoz” las medidas de resucitación en las seis primeras horas, tras el reconocimiento o la sospecha de la situación de sepsis o shock séptico. La realización de las medidas adecuadas en la llamada “hora de oro” es esencial para la mejora del pronóstico, y se deben iniciar en el lugar de identificación del shock séptico sin demorarlas a la espera del traslado del paciente a otro centro o a su ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos. La urgencia de estas situaciones requiere que los médicos de los servicios de urgencia y de los equipos de cuidados críticos y emergencias, estén entrenados en el manejo precoz del shock séptico, con unas pautas de manejo consensuadas y sistematizadas. El reconocimiento de la sepsis grave y el shock séptico no se trata únicamente, por tanto, de un problema de las Unidades de Cuidados Intensivos. La actuación inmediata y agresiva encaminada a restaurar precozmente la volemia va a ser esencial en la reversibilidad del shock y en su pronóstico. El trabajo de Han y cols <sup>144</sup> mostró que cada hora de retraso en el control del shock (definido como restauración de la presión capilar y normalización del relleno capilar), multiplicó por dos la mortalidad. Son muchos los autores que proponen la realización de

programas educacionales entre los médicos que puedan enfrentarse a esta patología en fase aguda a fin de lograr mejores resultados <sup>137,145</sup>.

A pesar de la escasa evidencia de cada medida, y menos aún en niños, donde existen contados ensayos randomizados, distintos autores se han esforzado en los últimos años en presentar algoritmos de actuación con la mayor evidencia disponible.

La guía ACCM/PALS recomienda una intervención rápida y escalonada con el objetivo de restaurar la presión arterial y el relleno capilar en la primera hora <sup>19-146</sup>.

Todos estos protocolos recomiendan mantener un determinado valor de PVC. No obstante, una reciente revisión indica la pobre correlación entre la PVC y la precarga así como su poca utilidad para predecir la respuesta a la expansión y recomienda que no se use como unico indicador para guiar el manejo de fluidos <sup>147</sup>.

Al contrario, el valor de la SvcsO<sub>2</sub> esta menos cuestionado <sup>148</sup>. La monitorización de SvcsO<sub>2</sub> como parámetro que indica de forma indirecta el gasto cardiaco y la utilización de oxígeno fue una de las claves del manejo en el ensayo de Rivers y cols <sup>134</sup>. Así mismo, De Oliveira y cols <sup>103</sup> demostraron el beneficio de la monitorización de la SvcsO<sub>2</sub> en niños con shock séptico, manteniendo como objetivo una SvcsO<sub>2</sub> ≥ 70% y consiguiendo una drástica reducción de la mortalidad.

Aunque la cifra de lactato sérico es un buen indicador de la presencia de sepsis y el aclaramiento precoz del lactato mejora el pronóstico de la sepsis <sup>90</sup>, la presencia de lactato alto no implica necesariamente un estado de hipoxia. Es más, en los estados hiperdinámicos la producción y concentración aumentada de lactato como signo de hipoxia tisular es una excepción más que la regla. Sin embargo, independientemente de la causa de la hiperlactacidemia, sí se trata de un marcador excelente de sepsis <sup>149</sup>.

En cuanto al interés evidente de monitorizar directamente el gasto cardiaco, hay que mencionar que el catéter de arteria pulmonar asocia riesgos: arritmias endocarditis, neumo-hemotórax, trombosis de cava inferior, lesión valvular infarto pulmonar y rotura pulmonar; lo que unido a su dificultad de colocación limitan de forma importante su uso en pediatría. Hoy en día su utilidad esta más que cuestionada, incluso en pacientes adultos <sup>150,151</sup>.

Nuevos dispositivos de termodilución transpulmonar podrían aportar una mejor valoración hemodinámica. En adultos en situación de shock séptico se ha demostrado la correlación entre la medida del gasto cardiaco mediante catéter

pulmonar y la termodilución transpulmonar <sup>152</sup>. Egan y cols <sup>153</sup> han insistido en la necesidad de parámetros objetivos y demuestran en niños en el postoperatorio de lesiones cardíacas una mala correlación entre la valoración clínica y los parámetros objetivos de precarga, gasto y resistencias medidos mediante termodilución transpulmonar (TDTP). De todas formas, la adopción de un objetivo de gasto cardíaco medido por TDTP en pediatría seguirá siendo una interesante posibilidad hasta que un ensayo demuestre o no su utilidad.

## FLUIDOTERAPIA

Ante la sospecha clínica de sepsis es preciso iniciar inmediatamente reanimación con fluidos <sup>5,19,33,134,140,154</sup>. En esta primera fase la terapia fundamental es el aporte de volumen: administrar emboladas de cristaloides a 20 ml / Kg cada 5-10 min, que se repiten según la respuesta obtenida en los parámetros de monitorización clínica comentados <sup>33</sup>. La aparición de hepatomegalia y crepitantes pueden ser signos de sobrecarga y ayudarnos en la adecuación de la resucitación volumétrica. En esta fase volúmenes de 40-60 ml / Kg son habituales pero puede ser necesario aportar cifras mucho mayores. Para lograr suministrar tal cantidad de volumen es preciso infundirlos de forma manual o con manguito de presión a 300 mmHg <sup>155</sup>.

Hasta el momento no es posible aconsejar cristaloides o coloides. En el trabajo randomizado de Upadhyay y colaboradores <sup>154</sup> comparando el uso de suero salino y polímero de gelatina en shock séptico en niños concluyen que son útiles los dos, aunque el volumen necesario para conseguir los mismos resultados difieren en los dos tipos de fluidos: puede necesitarse hasta 110 cc/Kg en la primera hora de suero salino y hasta 70 cc/kg del polímero de gelatina para restituir la volemia. Según los últimos metaanálisis en adultos, ambos tipos de fluidos son útiles en la resucitación del paciente críticamente enfermo <sup>156</sup>. Por otro lado, tampoco hay evidencia suficiente que aconseje el uso de uno u otro coloide <sup>157</sup>. Sin embargo, algunos trabajos recientes desaconsejan el uso de hidroxietilalmidón en la resucitación del shock séptico. En el metaanálisis de Wiedermann y cols <sup>158</sup>, en adultos, que incluyen 12 ensayos clínicos comparando hidroxietil almidón con cristaloides y gelatina, concluyen que la probabilidad de insuficiencia renal aguda es mayor y menor la supervivencia, por lo que lo desaconsejan en la sepsis <sup>158,159</sup>.

Existen varios trabajos que han comparado albúmina con suero salino u otros cristaloides en la reanimación con fluidos, concluyendo que ambas soluciones son igualmente seguras y eficaces <sup>160-162</sup>.

## VASOPRESORES/INOTRÓPICOS

La base para las recomendaciones de los expertos se basa fundamentalmente en el ensayo de Rivers y cols <sup>134</sup>.

Además en los estudios sobre sepsis existen discrepancias sobre los valores concretos a alcanzar como objetivos terapéuticos por ejemplo en cuanto a la presión arterial o al gasto cardiaco, lo que hace complicadas obtener conclusiones globales <sup>135</sup>.

Los niños y adultos tienen diferentes respuestas adaptativas que deben ser consideradas cuando se seleccionan agentes vasoactivos <sup>33</sup>. Es imposible, por tanto extrapolar los resultados de los trabajos en adultos, que por otra parte tampoco definen claramente qué fármaco es el más adecuado en el tratamiento del shock séptico <sup>134,164-175</sup>.

En los niños, desde el trabajo de Ceneviva y cols <sup>176</sup>, se conoce la diferencia de respuesta en el shock séptico entre niños y adultos, que origina un enfoque distinto en el tratamiento. Mientras en los adultos la respuesta habitual es un descenso en las resistencias vasculares sistémicas y un aumento del gasto cardiaco, en los niños se demostró que el 58% tenía un bajo gasto cardiaco que respondían a inotrópicos vasodilatadores, el 20% tenía alto gasto cardiaco y descenso en las resistencias vasculares sistémicas que respondería a vasopresores y el 22% restante presentan a la vez alteraciones vasculares y disfunción miocárdica que precisaría del uso de vasopresores e inotropos.. Pero además el shock es un proceso dinámico que produce cambios casi constantes en la microcirculación, y que requeriría drogas dirigidas hacia objetivos distintos según la respuesta del paciente. Así, Carcillo y Fields<sup>19</sup> en sus recomendaciones sobre el soporte hemodinámico en el shock séptico, se atienen a esta diferencia, y plantean diferentes respuestas en función de los cambios que se producen durante la instauración del shock. No existe evidencia suficiente que justifique completamente esta decisión, sino la opinión de expertos y el manejo según la fisiopatología <sup>33</sup>. De la misma manera, Irazuzta y cols<sup>140</sup>, insisten en estas diferencias y proponen usar vasopresores, inotropos o vasodilatadores en función del estado del niño: shock caliente o frío, dependiendo

del gasto cardiaco y las resistencias vasculares sistémicas. Estos autores proponen en caso de shock caliente noradrenalina, y en shock frío dopamina, adrenalina, o dobutamina (con noradrenalina).

La Guía para el manejo de la sepsis grave y el shock séptico de Dellinger y cols<sup>5</sup> mantiene las mismas recomendaciones de Carcillo de 2002<sup>19</sup> que posteriormente estos autores revisaron en 2009<sup>33</sup> En estas últimas recomendaciones se propone diferenciar en una segunda fase tres tipos de situación:

a) shock frío con presión arterial normal y SvcsO<sub>2</sub> < 70%, donde se aconseja optimización de la volemia, adrenalina, mantener hemoglobina > de 10 gr/dl, y en caso de persistir SvcsO<sub>2</sub> < 70% añadir de vasodilatadores y volumen (nitrovasodilatadores o inhibidores de la fosfodiesterasa) y considerar levosimendan.

b) shock frío con presión arterial baja y SvcsO<sub>2</sub> <70%: volumen, adrenalina, mantener hemoglobina > de 10 gr/dl y si se mantiene hipotensión valorar noradrenalina y si persiste SvcsO<sub>2</sub> < 70% considerar dobutamina, inhibidor fosfodiesterasa o levosimendan.

c) shock caliente con presión arterial baja y SvcsO<sub>2</sub> ≥ 70% en el que estaría indicado noradrenalina y si no hay respuesta terlipresina o vasopresina y si SvcsO<sub>2</sub> <70%, dosis bajas de adrenalina (asociación de un vasopresor y un inotrópico).

El uso de vasodilatadores en el shock es prácticamente exclusivo en niños. En 1996, Barton y cols<sup>177</sup> en un ensayo randomizado a doble ciego comparado con placebo en 12 niños con shock séptico hipodinámico resistente a catecolaminas, con un gasto cardiaco normal o bajo y unas resistencias vasculares sistémicas normal o bajas, con signos clínicos de mala perfusión; concluían que el uso de milrinona en adición a catecolaminas podía ser beneficioso en este contexto. En la misma línea Irazuzta y cols<sup>178</sup> comprobaron el efecto beneficioso de la amrinona en 9 niños diagnosticados de shock séptico comprobando una mejoría del IC y del aporte de oxígeno sin aumentar el trabajo miocárdico. Carcillo y Dellinger aconsejan su uso en caso de shock frío con presión arterial normal y resistencias vasculares elevadas<sup>5,19,33</sup>.

Como novedad en el campo de los inotropos – vasodilatadores se esta introduciendo el uso del levosimendan, que ya ha sido recomendado en la guía de Brierley<sup>33</sup>. Nuevo fármaco de triple acción: inotrópico, vasodilatador y antiisquémico al mismo tiempo, que mejora la oxigenación de la microcirculación en estudios experimentales. En los últimos años han aparecido en la literatura diversos trabajos

sobre este fármaco en el shock séptico<sup>179,180</sup>. Pinto y cols<sup>181</sup> revisan dos trabajos prospectivos donde concluyen que el levosimendan mejora la disfunción miocárdica, el transporte de oxígeno y la perfusión esplácnica y renal, mejor que la dobutamina. En caso de hipotensión es preciso asociarlo a vasoconstrictores. Ya comienzan a aparecer la descripción de algún caso clínico en niños con shock séptico con buenos resultados<sup>182</sup>, así como artículos de opinión que abren la puerta al posible uso de este nuevo fármaco<sup>183</sup>.

En cuanto al uso de vasopresores, de nuevo no sería adecuado extrapolar los resultados de los trabajos en adultos, que por otra parte tampoco definen claramente qué fármaco es el más adecuado en el tratamiento del shock séptico. La revisión Cochrane de 2004<sup>164</sup>, sobre los distintos vasopresores en el shock séptico en la que sólo se analizaron 8 estudios, de baja calidad, concluye que no hay evidencia suficiente que permita recomendar uno u otro o las distintas asociaciones.

En la guía de Dellinger y cols<sup>5</sup>, en la revisión sistemática de Beale<sup>165</sup> en la de Irazuzta<sup>140</sup> y la de Brierley<sup>33</sup> en niños, se aconseja el uso de vasopresina como droga de uso compasivo en caso de shock refractario a otros vasopresores<sup>184,185</sup>.

El trabajo retrospectivo de Jerath<sup>186</sup> sobre los efectos de la vasopresina en niños, sugiere que la vasopresina puede ser útil en estados de shock vasopléjico, con limitaciones por sus efectos adversos sobre la función renal y el recuento de plaquetas.

Son varios los trabajos que se han publicado hasta el momento del uso de terlipresina (TP) en el shock séptico. En la revisión de Meyer<sup>187</sup> se analizan los trabajos publicados hasta el momento del uso de vasopresina y terlipresina en el shock séptico refractario en niños. Se encontraron 17, de las cuales 11 eran series de casos y 6 casos. Sólo dos eran prospectivos. Se llega a la conclusión que no hay trabajos suficientes que permitan recomendarlos. En todos los casos la indicación fue shock resistente a catecolaminas, y se observa que con estos fármacos, aumenta la presión arterial y disminuye el lactato sérico, además de permitir bajar los inotrópicos. La mortalidad en cualquier caso fue muy alta. Morelli y cols<sup>188</sup> estudiaron el efecto de la terlipresina asociada a dobutamina en pacientes on shock séptico dependientes de catecolaminas con el fin de conocer si la dobutamina podía contrarrestar los efectos sobre la saturación venosa mixta de oxígeno en un ensayo prospectivo con 60 pacientes adultos. Se comprobó que una dosis de terlipresina permitió reducir la perfusión de noradrenalina, y que el descenso de la saturación

venosa de oxígeno, podía revertirse con dobutamina a una dosis media de 20 microgramos/Kg/minuto. Aunque no encontraron efectos adversos en este trabajo, los autores alertan de las posibles complicaciones cardiovasculares de la dobutamina a las dosis requeridas para revertir los efectos de la terlipresina.

En la actualidad se trabaja con la idea de utilizar terlipresina en bajas dosis en perfusión continua con el objetivo de mejorar la hemodinámica con reducción de efectos adversos provocados por el fármaco<sup>189</sup>.

En España, tras la publicación de 4 casos pediátricos en que se utilizó TP de los que 3 sobrevivieron<sup>190</sup>, Rodríguez-Nuñez y cols<sup>191</sup> realizaron un estudio prospectivo multicéntrico observacional que incluyó a 16 niños con shock séptico refractario a vasoconstrictores a altas dosis a los que se administró terlipresina como uso compasivo. En 14 de los 16 casos aumentó la presión media y permitió bajar la dosis de catecolaminas. En un reciente estudio prospectivo<sup>192</sup> se randomizaron 58 niños en situación de shock séptico refractario a adrenalina para recibir Terlipresina en bolos cada 6 h a dosis de 20 mcg/k. Si bien no se mejoró la supervivencia, sí aumento significativamente la PA y la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>; así como el tiempo de supervivencia entre los que fallecieron. Esto abre la posibilidad de disponer de una mayor oportunidad de optimizar el tratamiento en estos pacientes.

En definitiva, si bien no existen en este momento evidencias suficientes que permitan aconsejar el uso protocolizado de TP, debería ser considerado como terapia de rescate en niños con shock refractario a catecolaminas<sup>33</sup>. Sería deseable acompañar su empleo de monitorización de las resistencias vasculares para poder titular adecuadamente la terapia vasopresora.

Como última alternativa terapéutica en las guías de consenso internacionales se recomienda considerar la ECMO<sup>5,33</sup>. El uso de ECMO en pacientes con sepsis no es nuevo. Meyer y col<sup>193</sup> revisaron 665 ECMO en pacientes pediátricos, encontrando 76 casos de sepsis como causa de la necesidad del soporte respiratorio. No encontraron que la presencia de sepsis influyera en la supervivencia de los pacientes sometidos a ECMO por fracaso respiratorio. Beca y Butt<sup>194</sup> ya habían publicado en 1994 como de un grupo de 9 pacientes sometidos a ECMO por que no respondían a volumen y altas dosis de catecolaminas cinco consiguieron sobrevivir. En otro grupo de pacientes con meningococemia con un riesgo calculado de mortalidad del 72 %, Goldman y cols<sup>195</sup> describen la supervivencia de 4 de 7 pacientes que recibieron ECMO venoarterial por shock refractario y de 4 de los 5

que recibieron ECMO venovenosa por SDRA, concluyendo que el uso de ECMO debiera considerarse en pacientes con fallo cardiorrespiratorio intratable que no responde al tratamiento convencional. En otro grupo de 11 niños con sepsis meningocócica y pronóstico de mortalidad de 90 %, Luyt y cols <sup>196</sup> confirman la utilidad del ECMO en el fallo respiratorio (5/5), pero solo sobrevivió uno de los 6 en el grupo en que se indicó por shock refractario y fallo multiorgánico

Una revisión reciente de Maclaren y Butt <sup>197</sup> concluye que aunque el fallo respiratorio sea la indicación más habitual de ECMO en la sepsis, el fallo cardiovascular también debería ser considerado una indicación para aquellos niños que no pueden mantenerse vivos con terapias convencionales. Como prueba de lo anterior describen una serie de 41 pacientes pediátricos en shock séptico refractario que recibieron soporte con ECMO venoarterial, 18 fueron canulados en el transcurso de la resucitación tras PCR, con un resultado de supervivencia de 47 %<sup>198</sup>.

## TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO Y CONTROL FOCO INFECCIÓN

### ANTIBIOTERAPIA EMPIRICA

Se debe iniciar el tratamiento antibiótico intravenoso lo antes posible y siempre en la primera hora del reconocimiento del shock séptico y sepsis grave sin shock séptico<sup>1,199,200</sup>. Antes del inicio de la antibioterapia se deben obtener los cultivos adecuados, pero esto nunca debe retrasar el tratamiento antibiótico<sup>5,33,201</sup>.

El tratamiento antibiótico inicial será evidentemente empírico y de amplio espectro, con 1 o más fármacos que tengan actividad frente a todos los posibles patógenos (bacterias o hongos) y con una adecuada penetrancia en el supuesto foco de sepsis<sup>1, 199-202</sup>.

La elección del antibiótico empírico dependerá de diversos factores como son:

- la edad
- las características del paciente (enfermedad de base, alergias, inmunodeficiencias)
- las colonizaciones del paciente
- el origen del foco infeccioso
- el origen de la infección (extrahospitalaria, intrahospitalaria)
- la epidemiología y la resistencia de la flora locales.
- Se deberá evitar el empleo de antibióticos usados recientemente.

Tratamientos inadecuados o diferidos se correlacionan con una mayor morbimortalidad<sup>203-206</sup>.

El tratamiento antibiótico se reevaluará diariamente para optimizar su actividad, prevenir el desarrollo de resistencias, reducir la toxicidad y el coste<sup>5</sup>.

Se recomienda emplear combinaciones de antimicrobianos en pacientes neutropénicos al igual que en pacientes con conocida o sospecha de infección por Pseudomonas como causa de su sepsis grave<sup>207-210</sup>.

La terapia antimicrobiana combinada no se debería mantener más de 3 – 5 días, desescalando lo antes posible, en función del resultado de los cultivos<sup>5</sup>.

Aunque ningún estudio o meta-análisis ha demostrado de forma convincente que la terapia combinada produzca mejor evolución clínica, in vitro produce sinergismo contra los patógenos<sup>211-214</sup>.

La duración del tratamiento se limitará a 7 – 10 días, cursos más largos pueden ser apropiados en pacientes con lenta respuesta clínica, foco de infección no drenable y en inmunodeprimidos o pacientes neonatales<sup>5</sup>.

Si se determina que la causa no es infecciosa se recomienda suspender el tratamiento antimicrobiano lo antes posible para minimizar la posibilidad que se infecte el paciente con un patógeno resistente al antibiótico o que creen resistencias<sup>211,215</sup>.

Siguiendo las guías nacionales las recomendaciones terapéuticas según la edad y el foco de infección se exponen la tabla 7<sup>216</sup>.

**Tabla 7: TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPIRICO EN SEPSIS**

FOCO DE INFECCIÓN	ANTIBIÓTICO dosis IV (mg/kg)	ALTERNATIVAS / ALÉRGICOS
<b>Neonatos &gt;7 días a niños &lt;3 meses</b>		
Ninguno, respiratorio o SNC en neonato sano	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ampicilina: 160-200mg/kg/24 h cada 6 horas</li> <li style="text-align: center;"><b>con</b></li> <li>• Ceftriaxona: 50 mg/kg/12-24 h*</li> <li style="text-align: center;">ó</li> <li>• Cefotaxima: 50-75 mg/kg/6-8h</li> </ul>	<p>Ampi mas + genta si no SNC</p> <p>Gentamicina 4-5 mg/kg/24 h</p>
Ninguno, respiratorio o SNC en neonato con vía Central	<p>Sustituir Ampicilina por</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cloxacilina: 100-200mg/kg/24h cada 6 horas**</li> <li style="text-align: center;">ó</li> <li>• Vancomicina: 40-60 mg/kg/24h cada 6 horas</li> </ul>	
<b>Niños sanos &gt; 3 meses</b>		
Ninguno, respiratorio ITU o CNS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefotaxima: 50-75 mg/kg/6-8h ***</li> <li style="text-align: center;">ó</li> <li>• Ceftriaxona: 50 mg/kg/12-24 h</li> </ul> <p><b>Sospecha de meningitis neumocócica, añadir:</b> Vancomicina: 60mg/kg/día/ cada 6h</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aztreonam: 120 mg/kg/día/ cada 6h</li> <li style="text-align: center;"><b>con</b></li> <li>Vancomicina: 40mg/kg/día/ cada 6h</li> </ul> <p><b>Sospecha de infección invasiva por estreptococo del grupo A:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Penicilina: G 50.000 U/kg/4h</li> <li style="text-align: center;"><b>con</b></li> <li>Clindamicina: 10mg/kg/6-8h</li> </ul>
Peritonitis (perforación viscera hueca)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amoxi-clavulánico: 100-150 mg/kg/día/ cada 6-8h</li> <li style="text-align: center;">ó</li> <li>• Piperacilina-tazobactam: 200-300mg/kg/día/ cada 6h</li> <li style="text-align: center;">ó</li> <li>• Meropenem: 20mg/kg/8h</li> <li style="text-align: center;"><b>con</b></li> <li>Amikacina: 15-20mg/kg/24h</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metronidazol: 7,5mg/kg/6h</li> <li style="text-align: center;">ó</li> <li>Clindamicina: 10mg/kg/6h</li> <li style="text-align: center;"><b>con</b></li> <li>Aztreonan: 25 mg/kg/6h</li> <li style="text-align: center;">ó</li> <li>Gentamicina: 5mg/kg/24h</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefoxitina: 80-160mg/kg/día/ cada 4-6h</li> <li style="text-align: center;">+ -</li> <li>Gentamicina: 5mg/kg/24 h</li> </ul>
<b>Niños previamente enfermos &gt;3 meses</b>		
Ninguno en neutropenicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ceftazidima: 150mg/kg/día/ cada 8h</li> <li style="text-align: center;">ó</li> <li>• Cefepime: 150mg//kg/24 h/ cada 8-12 horas</li> <li style="text-align: center;">ó</li> <li>• Meropenem: 60 mg / kg /día/ cada 8h****</li> </ul>	

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Piperacilina-tazobactam: 200-300mg/kg/día/cada 6h <b>con</b></li> <li>• Vancomicina: 40-60 mg/kg/día/ cada 6-8h <b>ó</b></li> <li>• Teicoplanina: tres dosis a 10 mg/kg/12 h seguido de 6-10mg/kg/cada 24</li> </ul> <p><b>Si colonización por P Aeruginosa o Acinobacter, lesiones de ectima o riesgo vital añadir :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amikacina: 15 mg/kg/24h</li> </ul>	
Ninguno con vía central	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefotaxima: 50-75 mg/kg/ cada 6-8h <b>con</b></li> <li>• Vancomicina: 40-60 mg/kg/24h cada 6 horas <b>ó</b></li> <li>• Teicoplanina: tres dosis a 10 mg/kg/12 h seguido de 6-10mg/kg cada 24h</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aztreonam: 100-150mg/kg/24h cada 6 – 8 horas <b>ó</b></li> <li>• Amikacina: 15mg / kg/ día <b>con</b></li> <li>• Vancomicina. 40-60 mg/kg/24h cada 6 – 8 horas <b>ó</b> Teicoplanina</li> </ul>
Si se sospecha infección fúngica	Anfotericina (liposomal) 5mg/kg/24h	

(\*) No utilizar en neonatos con hiperbilirrubinemia.

(\*\*) Sólo si cepa de S. coagulasa negativo es meticilin sensible (en los hospitales españoles el 80% no lo son).

(\*\*\*) Si sospecha meningitis 75 mg/kg.

(\*\*\*\*) Si puede haber meningitis asociada 40 mg/kg/dosis.

## CONTROL FOCO DE INFECCIÓN

En todo paciente con sepsis grave se debe evaluar la presencia de un foco de infección susceptible de ser erradicado mediante maniobras de control del foco<sup>5,217,218</sup>.

Lo más rápidamente posible se debe establecer el foco anatómico de infección (casos de peritonitis difusa, fasciitis necrotizante, infarto intestinal, se deben buscar y diagnosticar o excluir rápidamente) y en las primeras 6 horas del inicio<sup>5,218</sup>.

Una vez localizado se iniciarán las maniobras destinadas al control del mismo para conseguir la erradicación microbiológica y, de esta manera, el control clínico<sup>219-222</sup>.

Estas maniobras incluyen:

- el drenaje de los abscesos y colecciones (toracocentesis en empiemas, descompresión y drenaje de las obstrucciones urológicas, drenaje percutáneo con control de eco-tomografía axial computarizada [TAC] de colecciones intraabdominales, etc.),

- el desbridamiento quirúrgico de los tejidos desvitalizados (fasciotomías en fascitis necrotizante
- cirugía de abscesos tuboováricos
- nefrectomía en pielonefritis enfisematosas
- limpieza quirúrgica de úlceras por presión, etc.)
- y la retirada de dispositivos infectados (catéteres, prótesis, etc.).

La elección de las medidas de control del foco de infección serán las de máxima eficacia con el menor trastorno fisiológico (drenaje de absceso percutáneo en lugar de quirúrgico) <sup>5,223</sup>.

Se recomienda que cuando los dispositivos o accesos vasculares sean posible fuente de sepsis grave o shock séptico se retiren después de establecer otro acceso vascular <sup>224-226</sup>.

## **OTRAS MEDIDAS TERAPEUTICAS**

### **Respiratorio:**

La decisión de intubar e iniciar la ventilación mecánica debe ser precoz y nos debemos basar en la evaluación clínica del esfuerzo respiratorio, la alteración del estado mental, la hipoventilación, y la inestabilidad hemodinámica <sup>5,33</sup>. Antes de la intubación es conveniente realizar expansión de volumen e iniciar perfusión de fármacos vasoactivos <sup>5,19,33</sup>. Para la intubación siguiendo las recomendaciones del grupo de Respiratorio de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos utilizaremos ketamina y midazolam <sup>227</sup>.

Los medicamentos empleados en la intubación tiene efectos secundarios y existen argumentos en contra del uso de etomidato por su relación con la supresión adrenal.

En el caso de desarrollar síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA) o lesión pulmonar aguda emplearemos estrategias de protección pulmonar parecidas a las empleadas en el adulto con su grado de recomendación <sup>228</sup>

- Volumen tidal de 6 ml/Kg. peso corporal.
- Presión meseta: inicialmente limitarla a  $\leq 30$  mmHg, considerar la complianza de la pared torácica en la valoración de la presión meseta.
- Titular la PEEP para evitar colapso pulmonar, basándonos en la mejoría de la complianza toracopulmonar y/o en la oxigenación. Hay que emplear

maniobras de reclutamiento monitorizando la oxigenación y la tensión arterial. Empezaremos con PEEP mínima de 5 cm. H<sub>2</sub>O

- Permitir hipercarbia para minimizar la presión meseta.
- Considerar el empleo de la posición en decúbito prono en aquellos pacientes que precisen presión meseta y/o FiO<sub>2</sub> altas. Tener cuidado con desplazamientos de tubo endotraqueal o catéteres centrales<sup>229</sup>.
- Mantener al paciente con elevación de la cabeza para disminuir la neumonía asociada a ventilación. Elevaremos la cabeza entre 30 – 45°.
- Consideraremos el empleo de ventilación no invasiva únicamente en el paciente con fallo respiratorio hipoxémico leve o moderado y estable hemodinámicamente.
- Emplear un protocolo de destete con o sin intentos de respiración espontánea diarios para valorar la retirada de la ventilación mecánica.
  - o Intentos de respiración espontánea se realizarán con presión soporte y PEEP de 5 cm. H<sub>2</sub>O
  - o Los pacientes deben estar conscientes, hemodinámicamente estables sin vasopresores, precisar FiO<sub>2</sub> que se puedan administrar con gafas nasales o mascarilla, precisar poco apoyo ventilatorio
- Restricción hídrica si no existe evidencia de hipoperfusión tisular.

### **Corticoides:**

- La administración de corticoides se debe limitar al shock resistente a catecolaminas y en pacientes con riesgo, sospecha o demostración de insuficiencia adrenal.
- Los pacientes con riesgo de insuficiencia adrenal incluyen: sepsis grave con púrpura, tratamiento previo con esteroides o anomalías pituitarias o adrenales. En estos casos se recomienda hidrocortisona a una dosis de 50-100 mg / m<sup>2</sup> / 24 h, sin sobrepasar los 300 mg/24 h (dosis en adultos) durante 7 días.
- Se debe iniciar una pauta de retirada cuando no se requieran vasopresores.
- *No se recomienda utilizar sistemáticamente el test de estimulación con ACTH para diferenciar los pacientes que deben recibir hidrocortisona.*
- *Es una opción añadir fludrocortisona (50 mcg) a hidrocortisona*<sup>230</sup>.

Varios ensayos clínicos randomizados y controlados demuestran una reversión del Shock más precoz y una disminución de mortalidad en sepsis que no responden adecuadamente a líquidos y drogas vasoactivas <sup>230-232</sup>. Sin embargo en el ensayo clínico con mayor número de pacientes adultos sólo se observa una reversión más precoz del shock sin efecto sobre la mortalidad cuando se administra a pacientes sépticos independientemente de su respuesta a drogas vasoactivas <sup>233</sup>.

No se deben administrar en otros casos porque no está demostrada su utilidad y en algún trabajo pediátrico se sugiere que pueden asociarse a mayor mortalidad <sup>234</sup>. Dada las limitaciones del estudio, retrospectivo a partir de una base de datos retrospectiva y que incluye la posibilidad del uso de esteroides en los pacientes más graves, y a la espera de ensayos randomizados en niños parece razonable usarlos en casos de alto riesgo de insuficiencia adrenal.

Algunos trabajos sugieren mayor requerimiento de drogas vasoactivas<sup>235</sup> una peor evolución clínica <sup>236</sup> y una mejor respuesta a los corticoides <sup>230</sup> en los pacientes con insuficiencia suprarrenal absoluta o relativa (tras test de Synacthen 250 mcg incremento < 9 mcg/dl). Sin embargo no está clara la definición de insuficiencia suprarrenal relativa en pacientes sépticos y otros estudios, incluyendo el ensayo clínico más importante, no observan diferencias entre pacientes con insuficiencia suprarrenal relativa o no <sup>233</sup>. También los metaanálisis realizados ofrecen resultados dispares en cuanto a la utilidad del test de estimulación de ACTH <sup>237-238</sup>.

Otra discusión que se ha mantenido en los últimos años es la dosis de corticoides a administrar y el tiempo de tratamiento. . Las recomendaciones actuales concluyen que es mejor usar dosis más bajas, como se realiza en los últimos ensayos clínicos (200- 300 mg/día de hidrocortisona en adultos) durante más días (5 a 10 días), que una megadosis (30 mg/kg de metil-prednisolona) durante menos de 24 horas como se realizaba en los estudios previos. Tanto en el metaanálisis de Annane y cols<sup>238</sup>, como en el de Minneci<sup>237</sup>, observan que las dosis bajas más prolongadas revierten el shock y reducen la mortalidad sin aumentar significativamente el riesgo de sangrado digestivo, sobreinfección o hiperglucemia, frente a las dosis más altas y pautas cortas en las que se observa un aumento de mortalidad y complicaciones. Sin embargo en el posterior ensayo clínico de Sprung<sup>233</sup> utilizando esta pauta, aunque se observó una mejoría hemodinámica, no se observó disminución de la mortalidad y sí un aumento de las infecciones.

## **Inmunoglobulinas:**

*Se puede considerar la inmunoglobulina intravenosa en pacientes con sepsis grave.*

La administración de inmunoglobulina policlonal en diversos estudios<sup>239</sup> y en los metaanálisis realizados<sup>240-242</sup> se ha relacionado de forma significativa con una reducción de mortalidad. El efecto es más favorable cuando se emplea inmunoglobulina enriquecida con IgGM e IgA<sup>240</sup>. El hecho de que los estudios tengan un escaso número de pacientes y que el estudio mayor realizado con IgG<sup>243</sup> no demostrara eficacia limita el grado de su recomendación<sup>244</sup>.

## **Coagulación:**

*No se recomienda la administración de Antitrombina III.*

No está demostrado que la administración de Antitrombina III mejore la supervivencia de pacientes sépticos y puede aumentar el sangrado<sup>245-246</sup>. Aunque en un análisis post hoc se sugiere un cierto beneficio en los pacientes más graves<sup>247</sup> que debe ser demostrado.

Tampoco se recomienda la administración de inhibidor del Factor tisular<sup>248</sup>.

## **Proteína C:**

*No se aconseja el uso de rhPCA en pediatría*

En pediatría desaconseja la Proteína C recombinante activada por no haber demostrado utilidad y haber incrementado el riesgo de sangrado en un ensayo clínico pediátrico<sup>249-251</sup>.

En adultos se recomienda (Grado 2B) administrar rHPCA en sepsis grave con fallo multiorgánico o APACHE II  $\geq$  25, si no existen contraindicaciones, como el riesgo elevado de sangrado, basado fundamentalmente en el estudio PROWESS<sup>252-256</sup>.

## **Otros tratamientos inmunomoduladores:**

*No se puede recomendar la administración de tratamientos inmunomoduladores, factores estimulantes o medicación antiinflamatoria.*

Los tratamientos inmunomoduladores como anticuerpos monoclonales anticitoquinas o antiendotoxinas no han demostrado un efecto sobre la mortalidad en pacientes con sepsis<sup>242,257-260</sup>.

No se recomienda la administración de factores estimulantes de granulocitos, aunque en algún trabajo en pacientes sépticos neonatales y neutropénicos la administración de GM-CSF se ha asociado a menor mortalidad<sup>261</sup>.

Otras medicaciones como ibuprofeno, N-acetilcisteína, naloxona, pentoxifylina, inhibidores de óxido nítrico no han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la sepsis<sup>262-266</sup>.

### **Hemoderivados:**

*No hay recomendaciones sobre el nivel de hemoglobina óptimo en niños con sepsis grave*

No hay estudios específicos sobre el nivel de hemoglobina óptimo en pacientes pediátricos o adultos en sepsis grave. A falta de estudios específicamente pediátricos podríamos situar el límite de transfusión en 30% de hematocrito o 10 gr/dl de hemoglobina durante las primeras 6 horas de resucitación el shock séptico con  $\text{Sat}_{\text{VCS}} \text{O}_2 < 70\%$ <sup>134</sup>.

Sin embargo en pacientes pediátricos estables el nivel de la transfusión podría bajar hasta 7 gr/dl de hemoglobina<sup>267</sup>. Esta recomendación no se aplica a pacientes prematuros en los que algunos trabajos observan un peor pronóstico neurológico con una política transfusional más restrictiva<sup>268,269</sup>.

*Respecto al uso de plasma y plaquetas, no hay estudios específicos sobre su uso en sepsis graves en niños.*

Si usamos las recomendaciones internacionales sólo se utilizará plasma si existe una alteración de la coagulación y sangrado activo, cirugía o procedimientos invasivos. El plasma no se debe utilizar como expansor de volumen y en bolos porque puede producir hipotensión arterial. Se administraran plaquetas si el recuento es menor de 10.000/mm<sup>3</sup> o es menor de 30,000/mm<sup>3</sup> y hay riesgo significativo de sangrado ó para lograr > 50.000 /mm<sup>3</sup> antes de procedimientos invasivos o cirugía<sup>270-272</sup>.

### **Glucemia**

*Es necesario prevenir la hipoglucemia que es frecuente en lactantes. Debemos asegurar un aporte de glucosa de 4-8 mgr/Kg./min dependiendo de la edad*

*En adultos se recomienda, tras la estabilización inicial, utilizar insulina para evitar la hiperglucemia, recomendando mantener glucemias < 150 mg/dl, y si se utiliza una perfusión de insulina monitorizar frecuentemente la glucosa (1- 2 h.) hasta que las cifras de glucemia y los aportes de insulina se hayan estabilizado, ya que se ha demostrado que un control de la glucemia puede disminuir la morbimortalidad*<sup>5</sup>

*- En adultos críticamente enfermos se ha demostrado que un control estricto de la glucemia (80 – 110 mgr/dl) con tratamiento con insulina disminuye la mortalidad y morbilidad. sin embargo este control más estricto de la glucemia puede asociarse a un riesgo mayor de hipoglucemia (6-18%) que puede contrarrestar su efecto beneficioso, por lo que, de momento se recomiendan controles de glucemia más conservadores (< 150-180 mg/dl)*<sup>273</sup> .

*En niños se recomienda mantener glucemias entre 80-150 mgr/dl*<sup>5</sup>

En el adulto se ha descrito que en la fase aguda de la sepsis existe un estado de hiperglucemia hiperinsulinémica asociado a una resistencia a la insulina, en niños con shock séptico meningocócico se ha descrito una insuficiente respuesta de la insulina a la hiperglucemia y los pacientes sin shock mostraron una resistencia a la insulina<sup>274</sup>

No existen suficientes datos para extrapolar, en niños, que un control estricto de la glucemia mejore el pronóstico. Parece que puede ser útil el evitar hiperglucemia<sup>275</sup>, pues esta se asocia con un incremento en la mortalidad<sup>276</sup>, empleando insulina. En el momento actual se desconoce cual debe ser el valor óptimo de glucemia y si un estricto control de la misma mejora la mortalidad y morbilidad, aunque recientemente ha sido publicado un estudio en UCIP que demuestra que un control estricto de la glucemia mejora el pronóstico a corto plazo<sup>277</sup>.

Si se utiliza insulina el control de la glucemia debe ser estricto para evitar la hipoglucemia.

### **Manejo hidroelectrolítico**

Las soluciones hipotónicas no se deben emplear en el tratamiento del shock séptico hasta que se haya restablecido el volumen circulante con soluciones isotónicas o coloides.

No se aconseja uso de bicarbonato en pacientes con pH > 7,15 ya que no ha demostrado su utilidad y puede tener efectos potencialmente perjudiciales<sup>5</sup>.

Evitar la hipocalcemia y la hipoglucemia.

Una vez estabilizado el paciente realizaremos restricción hídrica con solución de mantenimiento, nutrición parenteral o enteral.

### **Técnicas de depuración extrarenal**

*Recomendamos el empleo de hemofiltración o hemodiafiltración veno venosa continua en niños con anuria, oliguria o sobrecarga de volumen y que han sido reanimados adecuadamente con líquidos. Emplearemos flujos de ultrafiltración altos (> 35 ml /Kg./hora).*

En niños con shock séptico las técnicas de depuración continua son mejor toleradas que las intermitentes y que la diálisis peritoneal<sup>278-280</sup>. El fallo renal agudo asociado a sepsis grave implica un peor pronóstico con mayor mortalidad<sup>279</sup>. La hemofiltración venovenosa continua puede ser útil en niños sépticos con anuria, oliguria o sobrecarga de volumen. Aclara mediadores de inflamación y puede ser beneficiosa en ausencia de fallo renal<sup>281-283</sup>.

Goldstein<sup>283</sup> demuestra que el pronóstico es mejor en niños con menor sobrecarga de volumen por lo que su uso debe ser precoz, antes que se produzca una sobrecarga de volumen significativa. El uso precoz de la hemofiltración venovenosa continua mejora el balance de líquidos, el trabajo cardiaco, y la oxigenación pero no existen estudios randomizados, controlados que confirmen el beneficio de estas técnicas en niños graves<sup>5,279</sup>

Existen datos, en adultos, que apoyan el empleo de hemofiltración de alto flujo (>35ml/Kg./hora de filtración)<sup>284</sup>.

Otras terapias como la plasmaféresis o la adsorción con polimixina<sup>285</sup> se están empleando pero en momento actual no existen datos para recomendar su empleo.

La diálisis peritoneal puede sustituir al empleo de hemofiltración cuando esta no puede utilizarse.

### **Sedoanalgesia**

*- Se recomienda el uso de un protocolo de sedo analgesia en el niño críticamente enfermo con ventilación mecánica. Es necesario monitorizar la sedación con escalas clínicas que pueden complementarse con otros sistemas de medición como el BIS<sup>5</sup>*

El cuidado estándar de cualquier niño en ventilación mecánica incluye una adecuada sedo analgesia y se ha demostrado que la utilización de protocolos de sedo analgesia mejora su calidad, reducen los días de ventilación mecánica y de estancia en UCI y los costes en el adulto<sup>286-288</sup>.

No existen datos que favorezcan el empleo de un tipo de fármaco o protocolo sobre otro. Tampoco existen datos que apoyen el empleo de infusiones continuas o intermitentes<sup>288,289</sup>. En adultos existen estudios que favorecen el empleo de infusiones intermitentes o continuas con interrupciones diarias que permiten despertar al enfermo y titular mejor la sedación disminuyendo la duración de la ventilación mecánica y la estancia en UCIP<sup>290</sup>.

Quizás resaltar que no se debe emplear propofol en sedaciones prolongadas en niños por la asociación con acidosis metabólica<sup>291,292</sup>.

*- El empleo de relajantes neuromusculares debe evitarse, si es posible, por el riesgo de bloqueo prolongado tras su retirada.*

La indicación de su uso es facilitar la ventilación mecánica (mejora la complianza torácica, previene la disincronia respiratoria y reduce el pico de presión en vía aérea). No se ha demostrado que disminuya el consumo de oxígeno ni la mortalidad.

### **Profilaxis trombosis venosa profunda:**

*Sugerimos el empleo de profilaxis trombosis venosa profunda en niños postpuberales con sepsis grave con heparina no fraccionada administrada dos o tres veces al día o heparina de bajo peso molecular diaria a menos que la heparinización este contraindicada<sup>5</sup> (trombocitopenia, coagulopatía grave, sangrado activo, hemorragia cerebral reciente).*

*La mejor profilaxis es la retirada precoz de los catéteres venosos centrales*

La mayoría de las trombosis venosas profundas en lactantes y niños se relacionan con la presencia de catéteres venosos centrales. No existen datos que el empleo de heparinas no fraccionadas o de bajo peso molecular disminuya la incidencia de trombosis venosa profunda asociada a catéteres centrales. Los catéteres recubiertos de heparina pueden disminuir la incidencia de trombosis venosa profunda asociada a catéteres centrales y podría considerarse su uso en sepsis grave<sup>293,294</sup>.

Dix and Andrew <sup>295</sup> han establecido la seguridad y eficacia de la heparina de bajo peso molecular tanto en la prevención como en el tratamiento de la trombosis relacionada con cateter venoso central, pero no estudian si estos datos son reproducibles en los niños con factores de riesgo hereditarios. El ensayo PROTEKT 2003 demuestra que la heparina de bajo peso molecular empleada para prevenir las complicaciones tromboticas relacionadas con vías centrales es segura y puede ser eficaz en la prevención de las complicaciones trombóticas <sup>296</sup>

### **Profilaxis ulcera de estrés**

*Recomendamos el empleo de inhibidores de la bomba de protones o de bloqueantes H<sub>2</sub> para reducir el riesgo de sangrado intestinal en pacientes sépticos.*

La incidencia de sangrado intestinal en niños críticos es similar a la del adulto (20%). Los factores de riesgo para sangrado que estan presentes en la sepsis son: coagulopatía, ventilación mecánica e hipotensión<sup>297</sup>.

Tanto los inhibidores de la bomba de protones como los bloqueantes H<sub>2</sub> disminuyen la incidencia de sangrado.

Debemos valorar el beneficio de prevenir el sangrado intestinal contra el potencial efecto de aumento del pH gástrico en el desarrollo de neumonía asociada a ventilación mecánica<sup>298</sup>.

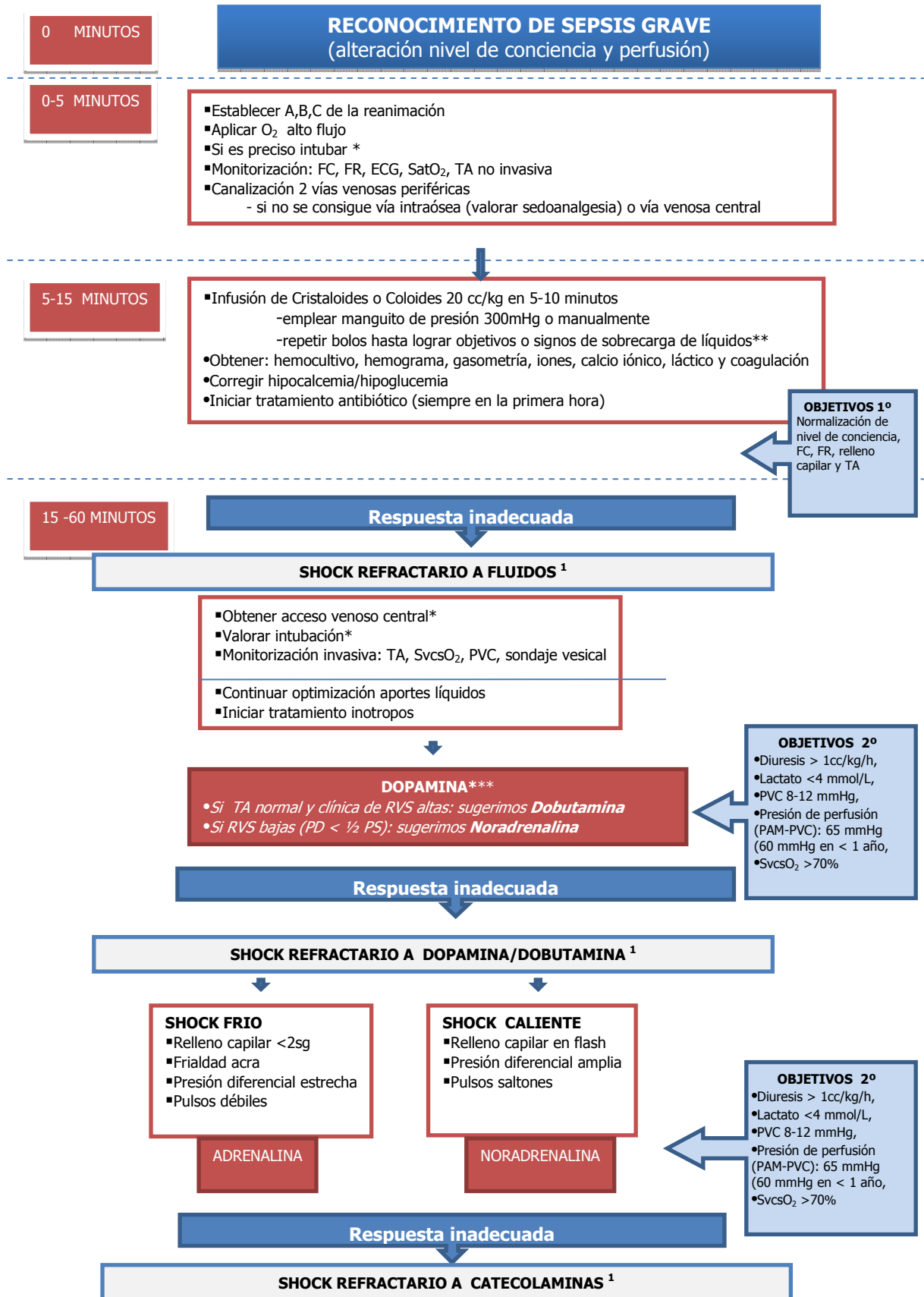
No existen datos que favorezcan el empleo de un medicamento u otro.

## CHECK LIST TRATAMIENTO SEPSIS GRAVE

(Incorporar historia clínica)

<b>Tratamiento sepsis grave</b>		Fecha y Hora inicio sepsis:
Paciente:		Cama:
N° HC		Fecha / Hora ingreso en UCI:
Fecha	Hora	<b>TRATAMIENTO A COMPLETAR EN PRIMERAS 6 HORAS</b>
		<input type="checkbox"/> Obtención de hemocultivos
		<input type="checkbox"/> Inicio tratamiento antibiótico (según protocolo)
		<input type="checkbox"/> Determinación inicial de lactato
		<input type="checkbox"/> Si shock: administrar 20ml/kg de salino fisiológico
		<input type="checkbox"/> Canalización vía venosa central
		<input type="checkbox"/> Si persiste shock: iniciar perfusión fármacos vasoactivos ( dopamina, noradrenalina, adrenalina)
		<input type="checkbox"/> Si persiste shock administrar líquidos hasta PVC $\geq$ 8 mmHg
		<input type="checkbox"/> Si persiste shock: Obtener SvcO <sub>2</sub> $\geq$ 70% <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Si SvcO<sub>2</sub> &lt; 70% a pesar de PVC &gt; 8 mmHg y fármacos vasoactivos transfundir hasta hematocrito <math>\geq</math> 30%</li> <li><input type="checkbox"/> Si SvcO<sub>2</sub> &lt; 70% a pesar de PVC &gt; 8 mmHg, fármacos vasoactivos y hematocrito <math>\geq</math> 30% iniciar dobutamina hasta 20 microgr/kg/min.</li> </ul>
		<input type="checkbox"/> Evaluar presencia de foco infeccioso susceptible de medidas terapéuticas ( cirugía, drenaje, desbridamiento etc.)
Fecha	Hora	<b>TRATAMIENTO A COMPLETAR EN PRIMERAS 24 HORAS</b>
		<input type="checkbox"/> Iniciar tratamiento con hidrocortisona en pacientes que persiste shock a pesar de tratamiento con catecolaminas (50 - 100 mgr/m <sup>2</sup> /día) <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Hidrocortisona no indicada o contraindicada</li> </ul>
		<input type="checkbox"/> Mantener presión meseta < 30 cm H <sub>2</sub> O en pacientes intubados y con ventilación mecánica
		<input type="checkbox"/> Mantener glucemias < 150mgr/dl

# Algoritmo de actuación



\* Considerar: atropina, ketamina, succinilcolina y midazolam  
 \*\* Aparición de hepatomegalia, crepitantes.  
 \*\*\* Si solo acceso venoso periférico: Dopamina 5-9 mcgr/kg/min, Dobutamina, Adrenalina 0,05-0,1 mcgr/kg/min  
 Si acceso venoso central: Noradrenalina, Adrenalina 0,05-0,3 mcgr/kg/min, Dopamina y Dobutamina  
 1: Valorar ingreso o traslado a UCIP

1 – 6 HORAS

## SHOCK REFRACTARIO A CATECOLAMINAS

Ingreso en UCIP  
Monitorización invasiva, si todavía no se ha realizado

HIDROCORTISONA (si riesgo de insuficiencia adrenal)

### SHOCK CALIENTE CON TA BAJA

- GC alto
- SvcsO<sub>2</sub> >70%
- RVS bajas

### SHOCK FRIO CON TA BAJA

- GC bajo
- SvcsO<sub>2</sub> <70%
- RVS normal o alta

### SHOCK FRIO CON TA NORMAL

- GC bajo
- SvcsO<sub>2</sub> <70%
- RVS altas

**NORADRENALINA / FLUIDOS**  
Considerar Terlipresina

**ADRENALINA/ FLUIDOS**  
Si mantiene TA baja valorar  
Noradrenalina  
Levosimendan  
o inhibidores fosfodiesterasa

**ADRENALINA Y VASODILADORES**

Mantener  
Ht<sup>ao</sup> >30%  
y Hb > 10  
gr/dl

**OBJETIVOS 2º**

- Diuresis > 1cc/kg/h,
- Lactato <4 mmol,
- PVC 8-12 mmHg,
- Presión de perfusión (PAM-PVC): 65 mmHg (60 mmHg en < 1 año,
- SvcsO<sub>2</sub> >70%

Respuesta inadecuada

## SHOCK PERSISTENTE RESISTENTE A CATECOLAMINAS

- Valorar derrame pericárdico, neumotórax, sd compartimental (presión intrabdominal > 12 mmHg)
- Monitorizar gasto cardiaco.
- IC >3,3 < 6 l/min/m<sup>2</sup>
- Considerar ecocardiografía para guiar fluidos, inotropos, vasopresores, vasodilatadores

Respuesta inadecuada

## SHOCK REFRACTARIO

ECMO

## BIBLIOGRAFIA

1. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34:1589-96.
2. Ferrer R. Edusepsis Investigators. Surviving sepsis campaign in Spain: differences between perception and objective implementation. *Intensive Care Med* 2006;32 Suppl: S22.
3. De Miguel-Yanes JN, Andueza-Lillo JA, Gonzalez-Ramallo VJ, Pastor L, Muñoz J. Failure to implement evidence-based clinical guidelines for sepsis at the EDB. *Am J Emerg Med*. 2006 ;24:553-9.
4. <http://www.survivingsepsis.org/>
5. Dellinger RP, Mitchell ML, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. for the International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008; 36:296-327.
6. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. For the Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004; 32:858-73.
7. C. León Gil, I. García-Castrillo Riesgo, M. Moya Mir, A. Artigas Raventós, M. Borges Sa, et al. grupo de trabajo de sepsis. Documento de consenso (SEMES-SEMICYUC). recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinario de la sepsis grave en los servicios de urgencias hospitalarios. *Med Intensiva*. 2007;31:375-87.
8. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-10.
9. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003;348:1546-54.

10. Andreu Ballester JC, Ballester F, González Sánchez A, Almela Quilis A, Colomer Rubio E, Peñarroja Otero C. Epidemiology of Sepsis in the Valencian Community (Spain), 1995–2004. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008; 29:630–4.
11. Iñigo J, Sendrra JM, Díaz R, Bouza C, y Sarría-Santamera A. Epidemiología y costes de la sepsis grave en Madrid. Estudio de altas hospitalarias. *Med Intensiva.* 2006; 30:197-203.
12. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167: 695-701.
13. Watson RS, Carcillo, JA. Scope and epidemiology of pediatric sepsis. *Crit Care Med* 2005; 6S: s3-s5.
14. Bou Monterde R, Alfonso Diego J, Ferrando Monleón S, Sánchez-Villanueva Bracho L, Aguilar Escriva A y Ramos Reig P. Incidencia estimada y análisis de la sepsis en un área de Valencia. *An Pediatr (Barc).* 2007;66:573-7.
15. Proulx F, Fayon, M, Farrel CA, Lacroix, J, and Gauthier M. Epidemiology of Sepsis and Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Children. *CHEST* 1996; 109:1033-37
16. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-74.
17. Levy M, Fink M, Marshall J, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ ATC/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003; 29: 530-8.
18. Goldstein B; Giroir B; Randolph A; Members of the 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.
19. Carcillo JA, Fields AI. American College of Critical Care Medicine Task Force Committee Members. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med* 2002;30:1365-78.
20. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995;273:117–23.
21. Guzman-Cottrill J, Nadel S, Goldstein B. The Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), Sepsis, and Septic Shock. Long: Principles and Practice of

Pediatric Infectious Diseases, 2008, 3rd ed. Churchill Livingstone, An Imprint of Elsevier .

22. Enrione MA, Powell Kliegman KR. Sepsis, Septic Shock, and Systemic Inflammatory Response Syndrome. Nelson Textbook of Pediatrics, 2007 chapter 176, 18th ed. Saunders, An Imprint of Elsevier
23. Dellinger RP et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Intensive Care Med 2008; 34:17–60
24. Hazelzet JA. Diagnosing meningococemia as a cause of sepsis. Pediatr Crit Care Med 2005; 6: S50-S54
25. Dieckmann RA. Pediatric Assessment. En: Gausche-Hill M, Fuchs S, Yamamoto L. American Academy of Pediatrics, American College of Emergency Physicians. APLS: The Pediatric Emergency Resource. Sudbury (USA): Jones and Bartlett Publishers, 2004, págs. 20-51.
26. Von Rosenstiel N, Von Rosenstiel I, Adam D. Management of sepsis and septic shock in infants and children. Paediatr Drugs 2001;3:9-27.
27. Sparrow A, Willis F. Management of septic shock in childhood. Emerg Med Austr 2004;16:125-34.
28. Martin C, Brun-Buisson C. Initial management of severe sepsis in adults and children. Ann Fr Anesth Reanim 2007;26:53-73.
29. Robinson DT, Kumar P, Cadichon SB. Neonatal Sepsis in the Emergency Department. Clin Ped Emerg Med 2008;9:160-68.
30. 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 12: Pediatric Advanced Life Support. Circulation 2005;112:167-87.
31. Melendez E, Bachur R. Advances in the emergency management of pediatric sepsis. Curr Opin Pediatr 2006;18:245–53.
32. Pediatric Advanced Life Support Provider Manual. Ralston, M, et al (Eds), American Heart Association, Subcommittee on Pediatric Resuscitation, Dallas, 2006, p.61.
33. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, Cornell T, DeCaen A, Deymann A 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; 37:666–88.

34. Baraff, LJ. Capillary refill: is it a useful clinical sign? *Pediatrics* 1993;92:723.
35. Gorelick MH, Shaw KN, Baker D. Effect of Ambient Temperature on Capillary Refill in Healthy Children. *Pediatrics* 1993;92:699-702
36. Harris GD, Saavedra JM, Finberg L. Capillary refill? *Pediatrics* 1994;94:240.
37. Vernon DD, Dean JM. Capillary refill. *Pediatrics*. 1994;94:136.
38. Tibby SM, Hatherill M, Murdoch IA. Capillary refill and core-peripheral temperature gap as indicators of haemodynamic status in paediatric intensive care patients. *Arch Dis Child* 1999;80:163-6.
39. Anderson B, Kelly AM, Kerr D, Clooney M, Jolley D. Impact of patient and environmental factors on capillary refill time in adults. *Am J Emerg Med* 2008;26:62-5.
40. Pong A, Bradley JS. Bacterial meningitis and the newborn infant. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13:711-33.
41. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, Mayon-White R, Phillips C, Bailey L, Harnden A, Mant D, Levin M. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet* 2006; 367: 397-403.
42. American College of Emergency Physicians. Clinical policy for children younger than three years presenting to the emergency department with fever. *Ann Emerg Med* 2003;42:530-45.
43. McCarthy PL. Fever without apparent source on clinical examination. *Curr Opin Pediatr*. 2003;15:112-20.
44. Ishimine P. The evolving approach to the young child who has fever and no obvious source. *Emerg Med Clin North Am*. 2007;25:1087-115
45. Antonyrajah B, Mukundan D. Fever without apparent source on clinical examination. *Curr Opin Pediatr*. 2008;20:96-102.
46. Baraff LJ. Management of infants and young children with fever without source. *Pediatr Ann* 2008;37:673-9.
47. Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch IA. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child* 1999;81:417-21.
48. Cornbleet PJ. Clinical utility of the band count. *Clin Lab Med*. 2002;22:101-36.
49. Luxmore B, Powell KR, Díaz SR, Novak RW. Absolute band counts in febrile infants: know your laboratory. *Pediatrics*. 2002;110:e12.

50. Brown L, Shaw T, Wittlake WA. Does leucocytosis identify bacterial infections in febrile neonates presenting to the emergency department? *Emerg Med J* 2005;22:256–9.
51. Cuello CA, Tamez L, Valdez J. Leucocitos en sangre, eritrosedimentación y proteína C reactiva en pacientes de 0 a 90 días de edad con fiebre sin focalización. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68:103-9
52. Talan DA, Moran GJ, Abrahamian FM. Severe Sepsis and Septic Shock in the Emergency Department. *Infect Dis Clin N Am* 2008;22:1–31.
53. Pociello N, Balaguer M, Jordán I, Corrales E, Esteban E, Muñoz C, Palomeque A. Epidemiology and clinical findings in late-onset neonatal sepsis in the pediatric intensive care unit. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:603-14.
54. Blanco A, Casado J, Nieto M, Garrote JA, Arranz A, Asensio J. Sepsis meningocócica en pediatría. Parámetros asociados a mala evolución. *An Pediatr (Barc)* 2004;61:305-13.
55. Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, Vankersschaever D, Frans E, Wilmer A, Bobbaers H. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med*. 2000;28:1871-6.
56. Marshall JC, Vincent JL, Fink MP, Cook DJ, Rubenfeld G, Foster D, Fisher CJ Jr, Faist E, Reinhart K. Measures, markers, and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25-26, 2000. *Crit Care Med*. 2003;31:1560-7.
57. Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst FM. Markers for Sepsis Diagnosis: What is Useful? *Crit Care Clin* 2006;22:503–19.
58. Blanco A. El uso clínico de pruebas analíticas diagnósticas en las sepsis infantiles. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:527-9.
59. Póvoa P, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Aragão A, Sabino H. C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med*. 1998;24:1052-6.
60. Gendrel D, Raymond J, Coste J, Moulin F, Lorrot M, Guérin S, Ravilly S, Lefèvre H, Royer C, Lacombe C, Palmer P, Bohuon C. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:875-81.
61. Gervaix A, Galetto-Lacour A, Gueron T, Vadas L, Zamora S, Suter S, Girardin E. Usefulness of procalcitonin and C-reactive protein rapid tests for the management of children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:507-11.

62. Grönroos JM. Do normal leucocyte count and C-reactive protein value exclude acute appendicitis in children? *Acta Paediatr* 2001;90:649-51.
63. Lacour AG, Gervais A, Zamora SA, Vadas L, Lombard PR, Dayer JM, Suter S. Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections in children with fever without localising signs. *Eur J Pediatr* 2001;160:95-100.
64. Enguix A, Rey C, Concha A, Medina A, Coto D, Diéguez MA. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. *Intensive Care Med* 2001;27:211-5.
65. Isaacman DJ, Burke BL. Utility of the serum C-reactive protein for detection of occult bacterial infection in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:905-9.
66. Casado-Flores J, Blanco-Quirós A, Asensio J, Arranz E, Garrote JA, Nieto M. Serum procalcitonin in children with suspected sepsis: A comparison with C-reactive protein and neutrophil count. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4:190–5.
67. Prat C, Domínguez J, Rodrigo C, Giménez M, Azuara M, Jiménez O, Galí N, Ausina V. Procalcitonin, C-reactive protein and leukocyte count in children with lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:963-8
68. Pecile P, Miorin E, Romanello C, Falletti E, Valent F, Giacomuzzi F, Tenore A. Procalcitonin: a marker of severity of acute pyelonephritis among children. *Pediatrics*. 2004;114:e249-54.
69. Peltola V, Mertsola J, Ruuskanen O. Comparison of total white blood cell count and serum C-reactive protein levels in confirmed bacterial and viral infections. *J Pediatr* 2006;149:721-4.
70. Andreola B, Bressan S, Callegaro S, Liverani A, Plebani M, Da Dalt L. Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:672-7.
71. Rey C, Los Arcos M, Concha A, Medina A, Prieto S, Martinez P, Prieto B. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children. *Intensive Care Med* 2007;33:477-84.

72. Flood RG, Badik J, Aronoff SC. The utility of serum C-reactive protein in differentiating bacterial from nonbacterial pneumonia in children: a meta-analysis of 1230 children. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:95-9.
73. Sanders S, Barnett A, Correa-Velez I, Coulthard M, Doust J. Systematic review of the diagnostic accuracy of C-reactive protein to detect bacterial infection in nonhospitalized infants and children with fever. *J Pediatr* 2008;153:570-4.
74. Dornbusch HJ, Strenger V, Sovinz P, Lackner H, Schwinger W, Kerbl R, Urban C. Non-infectious causes of elevated procalcitonin and C-reactive protein serum levels in pediatric patients with hematologic and oncologic disorders. *Support Care Cancer* 2008;16:1035-40.
75. Schmit X, Vincent JL. The time course of blood C-reactive protein concentrations in relation to the response to initial antimicrobial therapy in patients with sepsis. *Infection* 2008;36:213-9.
76. Carrol ED, Newland P, Riordan FAI, Thomson APJ, Curtis N, Hart CA. Procalcitonin as a diagnostic marker of meningococcal disease in children presenting with fever and a rash. *Arch Dis Child* 2002;86:282–5.
77. Fernández A, Luaces C, García JJ, Pou J and the Spanish Society of Pediatric Emergencies. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. *Pediatr Infect Dis J*, 2003;22:895–903.
78. Herd D. In children under age three does procalcitonin help exclude serious bacterial infection in fever without focus? *Arch. Dis. Child.* 2007;92;362-4.
79. Maniaci V, Dauber A, Weiss S, Nylén E, Becker KL, Bachur R. Procalcitonin in Young Febrile Infants for the Detection of Serious Bacterial Infections. *Pediatrics* 2008;122;701-10.
80. Arkader R, Troster EJ, Lopes MR, Junior RR, Carcillo JA, Leone C, Okay TS. Procalcitonin does discriminate between sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Arch Dis Child* 2006;91:117–20.
81. Simon L, Sint-Louis P, Amre DK, Lacroix J, Gauvin F. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of bacterial infection in critically ill children at onset of systemic inflammatory response syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9:407–13.

82. Leclerc F, Leteurtre S, Noizet O, Dorkenoo A, Sadik A, Cremer R, Fourier C. Procalcitonin as a prognostic marker in children with meningococcal septic shock. *Arch Dis Child* 2002;87:450-2.
83. Carroll ED, Newland P, Thomson APJ, Hart A. Prognostic value of procalcitonin in children with meningococcal sepsis. *Crit Care Med* 2005; 33:224–5.
84. Han YY, Doughty LA, Kofos D, Sasser H, Carcillo JA. Procalcitonin is persistently increased among children with poor outcome from bacterial sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4:21–5.
85. Gore DC, Jahoor F, Hibbert JM, DeMaria EJ. Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. *Ann Surg* 1996;1:97–102.
86. Gutierrez G, Wulf ME. Lactic acidosis in sepsis: Another commentary. *Crit Care Med* 2005; 33:2420–2.
87. Revelly JP, Tappy L, Martinez A, Bollmann M, Cayeux MC, Berger MM, Chioloro RL. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2005; 33:2235–40.
88. Dugas MA, Proulx F, Jaeger A, Lacroix J, Lambert M. Markers of tissue hypoperfusion in pediatric septic shock. *Intensive Care Med* 2000;26: 75-83.
89. Trzeciak S, Dellinger RP, Chansky ME, Arnold RC, Schorr C, Milcarek B, Hollenberg SM, Parrillo JE. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. *Intensive Care Med* 2007, 33:970-7.
90. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, Tomlanovich MC. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004, 32:1637-42.
91. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Nathanson LA, Lisbon A, Wolfe RE, Weiss JW. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med* 2005, 45:524-8.
92. Gallagher EJ, Rodriguez K, Touger M. Agreement between peripheral venous and arterial lactate levels. *Ann Emerg Med* 1997;29:479–83.
93. Levi M. Sepsis and the Coagulation System. *Adv Sepsis* 2000;1:16 – 22.
94. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation Current concepts of etiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Hematol Oncol Clin N Am* 2003;17:149 – 76.

95. Taylor FB, Toh CH, Hoots K, Wada H, Levi M. Towards Definition, Clinical and Laboratory Criteria, and a Scoring System for Disseminated Intravascular Coagulation. *Thromb Haemost* 2001; 86: 1327–30.
96. Gando S, Saitoh D, Ogura H, Mayumi T, Koseki K, Ikeda T, Ishikura H, Iba T, Ueyama M, Eguchi Y, Ohtomo Y, Okamoto K, Kushimoto S, Endo S, Shimazaki S, Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Study Group. Natural history of disseminated intravascular coagulation diagnosed based on the newly established diagnostic criteria for critically ill patients: Results of a multicenter, prospective survey. *Crit Care Med* 2008; 36:145–50.
97. Vieillard-Baron A, Prin S, Chergui K, Dubourg O, Jardin F. Hemodynamic Instability in Sepsis: Bedside Assessment by Doppler Echocardiography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168: 1270–6.
98. Vieillard-Baron A, Charron C, Chergui K, Peyrouset O, Jar F. Bedside echocardiographic evaluation of hemodynamics in sepsis: is a qualitative evaluation sufficient? *Intensive Care Med* 2006;32:1547–52.
99. Hilton AK. Echocardiography is the best cardiovascular “monitor” in septic shock. *Crit Care Resusc* 2006; 8: 247–251.
100. Price S, Nicol E, Gibson DG, Evans TW. Echocardiography in the critically ill: current and potential roles. *Intensive Care Med* 2006;32:48–59.
101. Fenton KE, Sable CA, Bell MJ, Patel KM, Berger JT. Increases in serum levels of troponin I are associated with cardiac dysfunction and disease severity in pediatric patients with septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5:533–8.
102. Kalla C, Raveh D, Algur N, Rudensky B, Yinnon AM, Balkin J. Incidence and Significance of a Positive Troponin Test in Bacteremic Patients Without Acute Coronary Syndrome. *Am J Med* 2008; 121:909-15.
103. Oliveira NS, Silva VR, Castelo JS, Elias-Neto J, Pereira FE, Carvalho WB. Serum level of cardiac troponin I in pediatric patients with sepsis or septic shock. *Pediatr Crit Care Med*. 2008;9:414-7.
104. Charpentier J, Luyt CE, Fulla Y, Visonneau C, Cariou A, Grabar S, Dhainaut JF, Mira JP, Chiche JD. Brain natriuretic peptide: A marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med* 2004; 32:660 –5.
105. Roch A, Allardet-Servent J, Michelet P, Oddoze C, Forel JM, Barrau K, Loundou A, Perrin G, Auffray JP, Portugal H, Papazian L. NH2 terminal pro–

- brain natriuretic peptide plasma level as an early marker of prognosis and cardiac dysfunction in septic shock patients. *Crit Care Med* 2005; 33:1001–7.
106. Mclean AS, Huang SJ, Hyams S, Poh G, Nalos M, Pandit R, Balik M, Tang B, Seppelt I. Prognostic values of B-type natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2007; 35:1019–26.
  107. Domico M, Liao P, Anas N, Mink RB. Elevation of brain natriuretic peptide levels in children with septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9:478–83.
  108. Llewelyn M, Cohen J. Diagnosis of infection in sepsis. *Int Care Med* 2001;27:S10-S32.
  109. Jimenez MF, Marshall JC. Source control in the management of sepsis. *Int Care Med* 2001;27:S49-S62.
  110. Cohen J, Brun-Buisson C, Torres A, Jorgensen J. Diagnosis of infection in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32[Suppl.]:S466 –S494.
  111. Riordan FA, Cant AJ. When to do a lumbar puncture. *Arch Dis Child* 2002;87:235–7.
  112. Kneen R, Solomon T, Appleton R. The role of lumbar puncture in suspected CNS infection—a disappearing skill? *Arch Dis Child* 2002;87:181–3.
  113. British Committee for Standards in Haematology. Guideline: Transfusion guidelines for neonates and older children. *Br J Haematol* 2004;124:433-53.
  114. Sempere AP, Berenguer-Ruiz L, Lezcano-Rodas M, Mira-Berenguer F, Waez M. Punción lumbar: indicaciones, contraindicaciones, complicaciones y técnica de realización. *Rev Neurol* 2007; 45: 433-6.
  115. Kanegaye JT, Soliemanzadeh P, Bradley JS. Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. *Pediatrics* 2001;108:1169–74.
  116. Corless CE, Guiver M, Borrow R, et al. Simultaneous detection of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, and *Streptococcus pneumoniae* in suspected cases of meningitis and septicemia using real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2001;39:1553–8.
  117. Tenney JH, Reller B, Mirrett S, Wang WL, Weinstein MP. Controlled Evaluation of the Volume of Blood Cultured in Detection of Bacteremia and Fungemia. *J Clin Microbiol* 1982;15:558 – 61.

118. Brown DR, Kutler D, Rai B, Chan T, Cohen M. Bacterial concentration and blood volume required for a positive blood culture. *J Perinatol*. 1995 Mar-Apr;15:157-9.
119. Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA, Hensley D, Brockett RM, Ascher DP. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J Pediatr* 1996;129:275-8.
120. Isaacman DJ, Karasic RB, Reynolds EA, Kost SI. Effect of number of blood cultures and volume of blood on detection of bacteremia in children. *J Pediatr* 1996;128:190–5.
121. Kellogg JA, Manzella JP, Bankert DA. Frequency of Low-Level Bacteremia in Children from Birth to Fifteen Years of Age. *J Clin Microbiol* 2000;38:2181 – 5.
122. BATTERY JP. Blood cultures in newborns and children: optimising an everyday test. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;87:F25–F28.
123. Connell TG, Rele M, Cowley D, BATTERY JP, Curtis N. How reliable is a negative blood culture result? Volume of blood submitted for culture in routine practice in a children's hospital. *Pediatrics* 2007;119:891-6.
124. Neal PR, Kleiman MB, Reynolds JK, Allen SD, Lemons JA, Yu PL. Volume of blood submitted for culture from neonates. *J Clin Microbiol* 1986;24:353-6.
125. Shafazand S, Weinacker AB. Blood cultures in the critical care unit: improving utilization and yield. *Chest* 2002; 122:1727–36.
126. Jordan JA, Durso MB. Comparison of 16S rRNA Gene PCR and BACTEC 9240 for Detection of Neonatal Bacteremia. *J Clin Microbiol* 2000;38:2574 – 8.
127. Jordan JA, Durso MB. Real-Time Polymerase Chain Reaction for Detecting Bacterial DNA Directly from Blood of Neonates Being Evaluated for Sepsis. *J Mol Diagn* 2005, 7:575–81.
128. Shang S, Chen G, Wu Y, Du L, Zhao Z. Rapid Diagnosis of Bacterial Sepsis with PCR Amplification and Microarray Hybridization in 16S rRNA Gene. *Pediatr Res* 2005;58:143 – 8.
129. Tenover FC. Rapid Detection and Identification of Bacterial Pathogens Using Novel Molecular Technologies: Infection Control and Beyond. *Clin Infect Dis* 2007;44:418 – 23.
130. Kumar S, Wang L, Fan J, Kraft A, Bose ME, Tiwari S, Van Dyke M, Haigis R, Luo T, Ghosh M, Tang H, Haghnia M, Mather EL, Weisburg WG, Henrickson KJ. Detection of 11 common viral and bacterial pathogens causing community-

- acquired pneumonia or sepsis in asymptomatic patients by using a multiplex reverse transcription-PCR assay with manual (enzyme hybridization) or automated (electronic microarray) detection. *J Clin Microbiol* 2008;46:3063-72.
131. Wu YD, Chen LH, Wu XJ, Shang SQ, Lou JT, Du LZ, Zhao ZY. Gram stain-specific-probe-based real-time PCR for diagnosis and discrimination of bacterial neonatal sepsis. *J Clin Microbiol* 2008;46:2613-9.
  132. Andrade SS, Bispo PJ, Gales AC. Advances in the microbiological diagnosis of sepsis. *Shock* 2008;30:41-6.
  133. Reier-Nilsen T, Farstad T, Nakstad B, Lauvrak V, Steinbakk M. Comparison of broad range 16S rDNA PCR and conventional blood culture for diagnosis of sepsis in the newborn: a case control study. *BMC Pediatr* 2009;9:5.
  134. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368–77
  135. Sevransky JE, Nour S, Susla GM, Needham DM, Hollenberg S, Pronovost P. Hemodynamic goals in randomized clinical trials in patients with sepsis: a systematic review of the literature. *Crit Care*. 2007;11:R67.
  136. Rhodes A, Bennett ED. Early goal-directed therapy: an evidence-based review. *Crit Care Med*. 2004; 32(11 Suppl):S448-50
  137. Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, Banta J, Clark RT, Hayes SR, Edwards J, Cho TW, Wittlake WA Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit Care Med*. 2007;35:1105-12
  138. Iscimen R, Cartin-Ceba R, Yilmaz M, Khan H, Hubmayr RD, Afessa B, Gajic O. Risk factors for the development of acute lung injury in patients with septic shock: an observational cohort study. *Crit Care Med*. 2008; 36:1518-22
  139. Schuerholtz T, Marx G. Management of sepsis. *Minervq Anesthesiol* 2008; 74:181-95.
  140. Irazuzta J, Sullivan KJ, Garcia PC, Piva JP. Pharmacologic support of infants and children in septic shock. *J Pediatr (Rio J)*. 2007; 83(2 Suppl):S36-45
  141. Branco RG, Amoretti CF, Tasker RC. Meningococcal disease and meningitis *J Pediatr (Rio J)*. 2007; 83(2 Suppl):S46-53.
  142. Pollard AJ, Nadel S, Ninis N, Faust SN, Levin M. Emergency management of meningococcal disease: eight years on. *Arch Dis Child*. 2007; 92:283-6

143. Theilen U, Wilson L, Wilson G, Beattie J O, Qureshi S, Simpson D, and on behalf of the Guideline Development Group. Management of invasive meningococcal disease in children and young people: summary of SIGN guidelines *BMJ* 2008;336:1367-70
144. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, Bills DM, Watson RS, Westerman ME, et al. Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics*. 2003;112:793-9.
145. Ferrer R, Artigas A, Levy MM, Blanco J, González-Díaz G, Garnacho-Montero J, Ibáñez J, Palencia E, Quintana M, de la Torre-Prados MV; Edusepsis Study Group. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA*. 2008; 299:2294-303
146. Zaritsky AL, Nadkarni VM, Hickey RW, Schexnayder SM, Berg RA, eds. *Pediatric Advanced Life Support Provider Manual*. Dallas, TX: American Heart Association; 2002
147. Marik PE, Abraham M, Vahid B. Does Central venous pressure predict fluid responsiveness? *Chest* 2008; 134: 172-8
148. Blasco V, Leone M, Textoris J, Visintini P, Albanèse J, Martin C. Venous oximetry: physiology and therapeutic implications. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2008; 27:74-82.
149. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care*. 2006; 12:315-21
150. Harvey S, Stevens K, Harrison D, et al. An evaluation of the clinical and cost-effectiveness of pulmonary artery catheters in patient management in intensive care: a systematic review and a randomised controlled trial. *Health Technol Assess* 2006; 10:1-133
151. Rhodes A, Grounds RM. New technologies for measuring cardiac output: the future?. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11:224-6
152. Spohr F, Hettrich P, Bauer H, Haas U, Martin E, Bottiger BW. Comparison of two methods for enhanced continuous circulatory monitoring in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2007;33:1805-10.
153. Egan J, Festa M, Cole A, Nunn GR, Gillis J, Winlaw DS. Clinical assessment of cardiac performance in infants and children following cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2005; 31:568-73

154. Upadhyay M, Singhi S, Murlidharan J, Kaur N, Majumdar S. Randomized evaluation of fluid resuscitation with crystalloid (saline) and colloid (polymer from degraded gelatin in saline) in pediatric septic shock. *Indian Pediatr.* 2005; 42:223-31
155. Stoner MJ, Goodman DG, Cohen DM, Fernandez SA, Hall MW. Rapid fluid resuscitation in pediatrics: testing the American College of Critical Care Medicine guideline. *Ann Emerg Med.* 2007; 50:601-7.
156. Perel P, Roberts I Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 ; 17:CD000567 .
157. Bunn F, Trivedi D, Ashraf S. Colloid solutions for fluid resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 ;23:CD001319.
158. Wiedermann CJ. Systematic review of randomized clinical trials on the use of hydroxyethyl starch for fluid management in sepsis. *BMC Emerg Med.* 2008; 8:1
159. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis *N Engl J Med.* 2008; 358:125-39
160. Vincent JL, Gerlach H Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med.* 2004; 32(11 Suppl):S451-4
161. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R; SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2004; 350:2247-56
162. Guidet B, Mosqueda GJ, Priol G, Aegerter P. The COASST study: cost-effectiveness of albumin in severe sepsis and septic shock.. *J Crit Care.* 2007;
163. Carcillo J A (2005). Reducing the global burden of sepsis in infants and children: A clinical practice research agenda. *Pediatr Crit Care Med* 6:S157–S164
164. Müllner M, Urbanek B, Havel C, Losert H, Waechter F, Gamper G. Vasopressors for shock. *Cochrane Database Syst Rev.*2004: CD003709.
165. Beale RJ, Hollenberg SM, Vincent JL, Parrillo JE. Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence-based review *Crit Care Med.* 2004; 32(11 Suppl):S455-65.
166. Levy B, Dusang B, Annane D, Gibot S, Bollaert PE; College Interregional des Réanimateurs du Nord-Est. Cardiovascular response to dopamine and early prediction of outcome in septic shock: a prospective multiple-center study. *Crit Care Med.* 2005; 33:2409-10.

167. Guérin JP, Levraut J, Samat-Long C, Leverve X, Grimaud D, Ichai C. Effects of dopamine and norepinephrine on systemic and hepatosplanchnic hemodynamics, oxygen exchange, and energy balance in vasoplegic septic patients. *Shock*. 2005; 23:18-24
168. Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, Sprung CL, Moreno R, Ranieri VM, De Backer D, Payen D. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med*. 2006; 34:589-97.
169. De Backer, Creteur J, Silva E, Vincent JLI. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: Which is best?\* *Crit Care Med* 2003; 31: 1659-67.
170. Levy B. Bench-to-bedside review: Is there a place for epinephrine in septic shock?. *Crit Care*. 2005;9:561-5.
171. Krejci V, Hildebrand LB, Sigurdsson GH. Effects of epinephrine, norepinephrine, and phenylephrine on microcirculatory blood flow in the gastrointestinal tract in sepsis. *Crit Care Med*. 2006; 34:1456-63
172. Annane D, Vignon P, Renault A, Bollaert PE, Charpentier C, Martin C, Troché G, Ricard JD, Nitenberg G, Papazian L, Azoulay E, Bellissant E; CATS Study Group. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet*. 2007; 370:676-84
173. Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, Lipman J, Ramakrishnan N, Santamaria J; the CAT Study investigators. A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2008;34:2226-34.
174. Myburgh JA. Catecholamines for shock: the quest for high-quality evidence. *Crit Care Resusc*. 2007; 9:352-6.
175. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, Koch M, Verdant C, Vincent JL. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med*. 2006; 34:403-8
176. Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, Carcillo JA. Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock. *Pediatrics*. 1998; 102:e19
177. Barton P, Garcia J, Kouatli A, Kitchen L, Zorka A, Lindsay C, Lawless S, Giroir B. Hemodynamic effects of i.v. milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. A prospective, double-blinded, randomized, placebo-controlled, interventional study. *Chest*. 1996;109:1302-12.

178. Irazuzta JE, Pretzlaff RK, Rowin ME(2001) Amrinone in pediatric refractory septic shock: An open-label pharmacodynamic study. *Pediatr Crit Care Med* 2:24–8
179. Ertmer C, Morelli A, Westphal M. Calcium sensitizing in sepsis: is levosimendan on the right path?. *Crit Care Med*. 2008;36:1981-2.
180. Fries M, Ince C, Rossaint R, Bleilevens C, Bickenbach J, Rex S, Mik EG Levosimendan but not norepinephrine improves microvascular oxygenation during experimental septic shock. *Crit Care Med*. 2008;36:1886-91.
181. Pinto BB, Rehberg S, Ertmer C, Westphal M. Role of levosimendan in sepsis and septic shock. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008;21:168-77
182. Monteverde E, Neira P, Farías J. Paediatric use of levosimendan in septic shock. *An Pediatr (Barc)* 2008;68:529-30
183. Tabbutt S. Heart failure in pediatric septic shock: utilizing inotropic support. *Crit Care Med*. 2001 ;29(10 Suppl):S231-6.
184. Russell JA, Walley KR, Singer Jet al: VASST Investigators Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008 Feb 28;358:877-87
185. Masutani S, Senzaki H, Ishido H, Taketazu M, Matsunaga T, Kobayashi T, Sasaki N, Asano H, Kyo S, Yokote Y. Vasopressin in the treatment of vasodilatory shock in children. *Pediatr Int* 2005;47:132–6
186. Jerath N, Frndova H, McCrindle B W, Gurofsky R, Humpl T. Clinical impact of vasopressin infusion on hemodynamics, liver and renal function in pediatric patients *Intensive Care Med* 2008; 34:1274–1280
187. Meyer S, Gortner L, McGuire W, Baghai A, Gottschling S. Vasopressin in catecholamine-refractory shock in children *Anaesthesia*. 2008; 63:228-34.
188. Morelli A, Ertmer C, Lange M, Dünser M, Rehberg S, Van Aken H, Pietropaoli P, Westphal M. Effects of short-term simultaneous infusion of dobutamine and terlipressin in patients with septic shock: the DOBUPRESS study. *Br J Anaesth*. 2008; 100:494-503.
189. Morelli A, Ertmer C, Lange M, Westphal M. Continuous terlipressin infusion in patients with septic shock: less may be best and the earlier the better? *Intensive Care Med* 2007; 33: 1669-70.

190. Rodríguez-Nuñez A, Fernandez Sanamartin M , Martinon- Torres F , Gonzalez Alonso N, Martinon Sanchez JM: Terlipressin for catecholamine-resistant septic shock in children. *Intensive Care Med* 2004;30: 477-80
191. Rodríguez-Núñez A, López-Herce J, Gil-Antón J, Hernández A, Rey C; RETSPED Working Group of the Spanish Society of Pediatric Intensive Care. Rescue treatment with terlipressin in children with refractory septic shock: a clinical study. *Crit Care*. 2006; 10:R20
192. Yildizdas D, Yapicioglu H, Celik U, Sertdemir Y, Alhan E. Terlipressin as a rescue therapy for catecholamine-resistant septic shock in children. *Intensive Care Med* 2008;34:511-7
193. Meyer DM, Jessen ME. Results of extracorporeal membrane oxygenation in children with sepsis. The Extracorporeal Life Support Organization. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:756–61
194. Beca J, Butt W. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in children. *Pediatrics* 1994; 93: 726-9.
195. Goldman AP, Kerr SJ, Butt W, Marsh MJ, Murdoch IA, Paul T, Firmin RK, Tasker RC, Macrae DJ. Extracorporeal support for intractable cardiorespiratory failure due to meningococcal disease. *Lancet* 1997; 349:466–9
196. Luyt DK Pridgeon J, Brown J Peek G Firmin R pandya HC. Extracorporeal life support for children with meningococcal septicaemia. *Acta Ped* 2007 93 1608 -11
197. Maclaren G. Butt W. Extracorporeal membrane oxygenation and sepsis. [Review] [Journal Article. Research Support, Non-U.S. Gov't. Review] *Critical Care & Resuscitation*.2007; 9:76-80
198. Maclaren G. Butt W. Best D. Donath S. Taylor A. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in children: one institution's experience *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8:447-51.
199. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH .Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3640–5
200. Karapinar B, Lin JC, Carcillo JA: ACCM guidelines use, correct antibiotic therapy, and immune suppressant withdrawal are associated with improved survival in pediatric sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32(12 Suppl 3):A161

201. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD . The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998, 244:379–86
202. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000, 118:146–55
203. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31:2742-51.
204. Behrendt G, Schneider S, Brodt HR, et al. Influence of antimicrobial treatment on mortality in septicemia. *J Chemother.* 1999; 11: 179-86.
205. Zaragoza R, Artero A, Camarena JJ, et al. The influence of inadequate empirical antimicrobial treatment on patients with bloodstream infections in an intensive care unit. *Clin Microbiol Infect.* 2003; 9: 412-8.
206. Kollef MH, Sherman G, Ward S, et al. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest.* 1999;115:462-74.
207. Kang CI, Kim SH, Kim HB, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. *Clin Infect Dis.* 2003;37:745-51.
208. Hilf M, Yu VL, Sharp J, et al. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med.* 1989;87:540-6.
209. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KVI, Shenep JL, Young LS. Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer, [www.idsociety.org](http://www.idsociety.org). Accessed 2002, July 10, 2007.
210. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis* 2004;39 (Suppl 1):S32–37
211. Jimenez MF, Marshall JC. International sepsis forum. Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med.* 2001; 27:S49-S62.
212. Bouza E, Munoz P. Monotherapy versus combination therapy for bacterial infections. *Med Clin North Am.* 2000;84:1357-89.

213. Acar JF. Antibiotic synergy and antagonism. *Med Clin North Am.* 2000;84:1391-406.
214. Chow JW, Yu VL. Combination antibiotic therapy versus monotherapy for gram-negative bacteraemia: a commentary. *Int J Antimicrob Agents.* 1999; 11:7-12.
215. Fish DN, Piscitelli SC, Danziger LH. Development of resistance during antimicrobial therapy: a review of antibiotic classes and patient characteristics in 173 studies. *Pharmacotherapy.* 1995; 15:279-91.
216. Arístegui J, Corretger JM, Fortuny C, Gatell JM, Mensa J. Guía de terapéutica antimicrobiana en pediatría 2007-2008:188-91.
217. Marshall JC, Maier RV, Jimenez M, et al. Source control in the management of severe sepsis and septic shock: an evidencebased review. *Crit Care Med.* 2004;32:S513-S526.
218. Moss RL, Musemeche CA, Kosloske AM. Necrotizing fasciitis in children: prompt recognition and aggressive therapy improve survival. *J Pediatr Surg* 1996; 31:1142–6
219. Colice GL, Curtis A, Deslauriers J, et al. Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions: an evidence-based guideline. *Chest.* 2000;118:1158-71.
220. Velmahos GC, Kamel E, Berne TV, et al. Abdominal computed tomography for the diagnosis of intra-abdominal sepsis in critically injured patients: fishing in murky waters. *Arch Surg.* 1999;134:831-6.
221. Barkhausen J, Stoblen F, Dominguez-Fernandez E, et al. Impact of CT in patients with sepsis of unknown origin. *Acta Radiol.* 1999;40:552-5.
222. Goletti O, Lippolis PV, Chiarugi M, et al. Percutaneous ultrasound-guided drainage of intra-abdominal abscesses. *Br J Surg.* 1993;80:336-9.
223. Bufalari A, Giustozzi G, Moggi. Postoperative intraabdominal abscesses: Percutaneous versus surgical treatment. *Acta Chir Belg* 1996, 96:197–200.
224. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, Masur H, McCormick RD, Mermel LA, Pearson ML, Raad II, Randolph A, Weinstein RA. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR* 2002, 51(RR-10):1–29

225. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, Masur H, McCormick RD, Mermel LA, Pearson ML, Raad II, Randolph A, Weinstein RA, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2002, 35:1281–307
226. McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med*. 2003;348:1123-33.
227. Rosello Millet P, Muñoz Bonet JI. Intubación, sedación y adaptación a la ventilación mecánica. En Lopez-Herce J. *Manual de Ventilación mecánica en pediatría*: Publimed 2003, p 298.
228. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1301–8.
229. Curley MA, Hibberd PL, Fineman LD, et al. Effect of prone positioning on clinical outcomes in children with acute lung injury. A randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:229-37
230. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288:862–87.
231. Briegel J, Forst H, Haller M, et al: Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999; 27:723–32.
232. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, et al: Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998; 26:645–50
233. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, Weiss YG, Benbenishty J, Kalenka A, Forst H, Laterre PF, Reinhart K, Cuthbertson BH, Payen D, Briegel J; CORTICUS Study Group. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358: 111-24.
234. Markovitz BP, Goodman DM, Watson S, Bertoch D, Zimmermam J. A retrospective cohort study of prognostic factors associated with outcome in

pediatric severe sepsis: What is the role of steroids? *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:270–4.

235. Pizarro CF, Troster EJ, Damiani D, et al. Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock *Crit Care Med* 2005; 33:855–9.
236. Annane D, Sebille V, Troche G, et al: A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 2000; 283:1038–45
237. Minneci PC, Deans KJ, Banks SM, Eichacker PQ, Natanson C. Meta-analysis: the effect of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose. *Ann Intern Med.* 2004; 141:47-56
238. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis *BMJ.* 2004; 329:480-8.
239. El-Nawawy A, El-Kinany H, Hamdy El-Sayed M, et al: Intravenous polyclonal immunoglobulin administration to sepsis syndrome patients: A prospective study in a pediatric intensive care unit. *J Trop Pediatr* 2005; 51:271–8.
240. Kreymann KG, Heer G, Nierhaus A, Kluge S. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 2007; 35:2677–85
241. Turgeon AF, Hutton B, Fergusson DA, McIntyre L, Tinmouth AA, Cameron DW, Hébert PC. Meta-analysis: intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis. *Ann Intern Med.* 2007;146:193-203.
242. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JBV. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;:CD001090. Review.
243. Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, Fraunberger P, Neeser G, Schmieder RE, et al. for the Score-Based Immunoglobulin Therapy of Sepsis (SBITS) Study Group. Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: The SBITS study. *Crit Care Med* 2007; 35:2693–701.

244. Laupland KB, Kirkpatrick AW, Delaney A. Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2007;35:2686-92.
245. Afshari A, Wetterslev J, Brok J, Moller A. Antithrombin III in critically ill patients: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ* 2007; 335:1248.
246. Warren BL, Eid A, Singer P, et al: High-dose antithrombin III in severe sepsis: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286:1869–78.
247. Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Juers M, et al: High-dose antithrombin III in the treatment of severe sepsis in patients with a high risk of death: Efficacy and safety. *Crit Care Med* 2006; 34:285–92
248. Abraham, E, Reinhart, K, Opal, S, et al. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:238.
249. Nadel S, Goldstein B, Williams MD, et al:Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: A multicentre phase III randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 369:836–43.
250. Phil Barton, Andre C. Kalil, Simon Nadel, Brahm Goldstein, Regina Okhuysen-Cawley, Richard J. Brill, et al.Safety, Pharmacokinetics, andarmacodynamics of Drotrecogin Alfa (Activated) in Children With Severe Sepsis. *Pediatrics* 2004;113:7–17;
251. Goldstein B, Nadel S, Peters M, et al. ENHANCE: Results of a global open-label trial of drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7: 200–11.
252. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al: Efficacy and safety of recombinant human activated protein c for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344:699–709.
253. Derek C. Angus, Pierre-Francois Laterre, Jeff Helterbrand, E. Wesley Ely, et al. for the PROWESS InvestigatorsThe effect of drotrecogin alfa (activated) on long-term survival after severe sepsis. *Crit Care Med* 2004; 32:2199 –206.

254. Abraham E, Laterre PF, Garg R, et al: Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med* 2005; 353:1332–41.
255. Vincent JL, Bernard GR, Beale R, et al: Drotrecogin alfa (activated) treatment in severe sepsis from the global open-label trial ENHANCE: Further evidence for survival and safety and implications for early treatment. *Crit Care Med* 2005; 33:2266–77
256. Wheeler A, Steingrub J, Schmidt G, Sanchez P, et al. A retrospective observational study of drotrecogin alfa (activated) in adults with severe sepsis: Comparison with a controlled clinical trial. *Crit Care Med* 2008; 36:14–23.
257. Derkx, B, Wittes, J, McCloskey, R. Randomized, placebo-controlled trial of HA-1A, a human monoclonal antibody to endotoxin, in children with meningococcal septic shock. *Clin Infect Dis* 1999; 28:770.
258. Angus, DC, Birmingham, MC, Balk, RA, et al. E5 murine monoclonal antiendotoxin antibody in gram-negative sepsis: A randomized controlled trial. E5 Study Investigators. *JAMA* 2000; 283:1723.
259. Albertson, TE, Panacek, EA, MacArthur, RD, et al. Multicenter evaluation of a human monoclonal antibody to Enterobacteriaceae common antigen in patients with Gram-negative sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31:419.
260. Abraham, E, Laterre, PF, Garbino, J, Pingleton, S. Lenercept (p55 tumor necrosis factor receptor fusion protein) in severe sepsis and early septic shock: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial with 1,342 patients. *Crit Care Med* 2001; 29:503-12.
261. Bilgin, K, Yaramis, A, Haspolat, K, et al. A randomized trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in neonates with sepsis and neutropenia. *Pediatrics* 2001; 107:36-9.
262. Bernard, GR, Wheeler, AP, Russell, JA, et al. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336:912-18.

263. Spapen, HD, Diltoer, MW, Nguyen, DN, et al. Effects of N-acetylcysteine on Microalbuminuria and Organ Failure in Acute Severe Sepsis: Results of a Pilot Study. *Chest* 2005; 127:1413-9.
264. Boeuf, B, Gauvin, F, Guerguerian, AM, et al. Therapy of shock with naloxone: a meta-analysis. *Crit Care Med* 1998; 26:1910-4.
265. Staubach, KH, Schroder, J, Stuber, F, et al. Effect of pentoxifylline in severe sepsis: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Surg* 1998; 133:94-8.
266. Lopez, A, Lorente, JA, Steingrub, J, et al. Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: Effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:21-7.
267. Lacroix J, Hebert PC, Hutchison JS, et al: Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med* 2007; 256:1609–19.
268. Bell EF, Strauss RG, Widness JA, et al. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics* 2005; 115:1685-91
269. Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, et al. The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2006;149:301-7.
270. British Committee for Standards in Haematology Transfusion Task Force. Transfusion guidelines for neonates and older children. *British Journal of Haematology* 2004;124, 433–53.
271. British Committee for Standards in Haematology Transfusion Task Force. Guidelines for the use of platelet transfusions. *British Journal of Haematology* 2003;122: 10–23.

272. British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *British Journal of Haematology* 2004;126, 11-28.
273. The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus Conventional Glucosa Control in Critically ill Patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97
274. van Waardenburg DA, Jansen TC, Vos GD, Buurman WA. Hyperglycemia in children with meningococcal sepsis and septic shock: the relation between plasma levels of insulin and inflammatory mediators. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91: 3916-21.
275. Faustino EV, Apkon M. Persistent hyperglycemia in critically ill children *J Pediatr* 2005;146:30-4
276. Branco RG, Garcia PC, Piva JP, Casartelli CH, Seibel V, Tasker RC. Glucosa levels and risk of mortality in pediatric septic shock *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:470-2
277. Vlasselaers D, Milants I, Desmet L, Wouters PJ et al. Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: a prospective, randomised controlled study. *Lancet* 2009;373:547-56.
278. Strazdins V, Watson AR, Harvey B: Renal replacement therapy for acute renal failure in children: European guidelines. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:199–207
279. Fernandez C, Lopez-Herce J, Flores JC, et al: Prognosis in critically ill children requiring continuous renal replacement therapy. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:1473–77.
280. Sakr Shaheen I, Harvey B, Watson AR, Pandya HC, Mayer A, Thomas D. Continuous venovenous hemofiltration with or without extracorporeal membrane oxygenation in children *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8:362–65.
281. 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; 32:1771–6

282. Gillespie RS, Seidel K, Symons JM: Effect of fluid overload and dose of replacement fluid on survival in hemofiltration. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:1394–9
283. Goldstein SL, Somers MJ, Baum MA et al. Pediatric patients with multiorgan dysfunction syndrome receiving continuous renal replacement therapy. *Kidney Int* 2005;67:653-8.
284. Ronco C, Bellomo R, Homel P et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration in outcomes of acute renal failure: A prospective randomised trial. *Lancet* 2000;356:26-30.
285. Cantaluppi V, Assenzio B, Pasero D et al. Polymyxin-B hemoperfusion inactivates circulating proapoptotic factors *Intensive Care Med* 2008;34:1638–45
286. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, et al: Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999; 27:2609–15
287. MacLaren R, Plamondon JM, Ramay KB, et al: A prospective evaluation of empiric versus protocol-based sedation and analgesia. *Pharmacotherapy* 2000; 20:662–72
288. De Jonghe B, Cook D, Appere-De-Vecchi C, et al: Using and understanding sedation scoring systems: A systematic review. *Intensive Care Med* 2000; 26:275-85
289. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, et al: The use of continuous IV sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998; 114:541–8
290. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, et al: Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000; 342: 1471–7
291. Cam PC, Cardone D: Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia* 2007; 62:690–701
292. Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, et al: Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: Five case reports. *BMJ* 1992;305:613–6.

293. 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;126:50–4
294. Pierce CM, Wade A, Mok Q: Heparin-bonded central venous lines reduce thrombotic and infective complications in critically ill children. *Intensive Care Med* 2000; 26:967–72
295. Dix D, Andrew M: The use of low molecular weight heparin in pediatric patients: A prospective cohort study. *J Pediatr* 2000; 136: 439–45
296. Massicotte P, Julian J, Gent M, et al: An open label randomized controlled trial of low molecular weight heparin for the prevention of central venous line related thrombotic complications in children: The PROTEKT trial. *Thromb Res* 2003; 109:101–8
297. 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; 102:933–8
298. Gauvin F, Dugas M, Chaïbou M, et al: The impact of clinically significant upper gastrointestinal bleeding in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2001;2:294–8