



REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

www.elsevier.es/rchp



ACTUALIDAD

Shock séptico en unidad de cuidados intensivos. Enfoque actual en el tratamiento



Daniela Arriagada S.^a, Alejandro Donoso F.^{a,b,*}, Pablo Cruces R.^{b,c} y Franco Díaz R.^b

^a Programa de Medicina Intensiva en Pediatría, Facultad de Medicina Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

^b Área de Cuidados Críticos, Unidad de Gestión Clínica de Niño, Hospital Padre Hurtado, Santiago, Chile

^c Centro de Investigación de Medicina Veterinaria, Escuela de Medicina Veterinaria, Facultad de Ecología y Recursos Naturales, Universidad Andrés Bello, Santiago, Chile

Recibido el 22 de abril de 2014; aceptado el 20 de julio de 2015

Disponible en Internet el 29 de agosto de 2015

PALABRAS CLAVE

Sepsis;
Shock séptico;
Control glucémico;
Inótropos;
Hemofiltración de
alto volumen

Resumen Los pilares terapéuticos del niño con shock séptico se mantienen en el tiempo, sin embargo, se han incorporado nuevos conceptos, siendo importante que el pediatra y el intensivista tengan conocimiento a cabalidad de ellos.

La reanimación con fluidos es una intervención fundamental, no obstante, aún no se ha establecido un tipo de fluido ideal, presentando cada uno limitaciones específicas, no existiendo evidencia sobre la superioridad de un tipo de fluido. Si a pesar de una adecuada resucitación con fluidos persiste el shock, el inicio de inótropos y/o vasopresores está indicado. En caso de refractariedad al uso de vasopresores, nuevos fármacos vasoactivos pueden ser empleados y el uso de hidrocortisona debe considerarse en niños con sospecha de insuficiencia suprarrenal.

Existe controversia respecto a la transfusión de glóbulos rojos o el nivel óptimo de glucemia, no existiendo consenso en el valor umbral para el uso de estos hemocomponentes o el inicio de insulina, respectivamente. Asimismo, la utilización de la hemofiltración de alto volumen (HFAV) aún permanece controversial, requiriendo mayores estudios para su recomendación en forma rutinaria en el curso de un shock séptico refractario. El soporte nutricional es primordial, ya que la desnutrición es una grave complicación que debe ser prevenida y tratada adecuadamente.

El objetivo de la presente revisión es entregar una actualización en los más recientes avances en tratamiento del shock séptico en la población pediátrica.

© 2015 Sociedad Chilena de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: adonosofuentes@gmail.com (A. Donoso F.).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.07.013>

0370-4106/© 2015 Sociedad Chilena de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Sepsis;
Septic shock;
Glycemic control;
Inotropes;
High-volume
hemofiltration

Septic shock in intensive care units. Current focus on treatment

Abstract Essential therapeutic principles in children with septic shock persist over time, although some new concepts have been recently incorporated, and fully awareness of pediatricians and intensivists is essential.

Fluid resuscitation is a fundamental intervention, but the kind of ideal fluid has not been established yet, as each of these interventions has specific limitations and there is no evidence supportive of the superiority of one type of fluid. Should septic shock persists despite adequate fluid resuscitation, the use of inotropic medication and/or vasopressors is indicated. New vasoactive drugs can be used in refractory septic shock caused by vasopressors, and the use of hydrocortisone should be considered in children with suspected adrenal insufficiency, as it reduces the need for vasopressors.

The indications for red blood cells transfusion or the optimal level of glycemia are still controversial, with no consensus on the threshold value for the use of these blood products or the initiation of insulin administration, respectively. Likewise, the use of high-volume hemofiltration is a controversial issue and further study is needed on the routine recommendation in the course of septic shock. Nutritional support is crucial, as malnutrition is a serious complication that should be properly prevented and treated.

The aim of this paper is to provide update on the most recent advances as concerns the treatment of septic shock in the pediatric population.

© 2015 Sociedad Chilena de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El shock séptico es una causa importante de morbilidad en niños. La resucitación precoz, agresiva y guiada por metas es el pilar del tratamiento en la etapa inicial, siendo el uso de fluidos, administración de antibióticos, empleo de inótrópos y/o vasopresores y la eliminación del foco infeccioso la base de este. Sin embargo, nuevas terapias han surgido como elementos coadyuvantes, algunas de ellas con evidencia de su real utilidad en la práctica clínica para determinados grupos de pacientes, mientras que otras presentan menor nivel de evidencia que apoye su uso¹.

Así, el objetivo de la presente publicación es una puesta al día en el estado del conocimiento en los más recientes avances en tratamiento del shock séptico en pediatría.

Se efectuó una búsqueda en PubMed de las publicaciones sobre shock séptico y su terapéutica actual, empleando las palabras claves sepsis, shock séptico, tratamiento. Se seleccionaron, las que, en opinión de los autores, eran las más relevantes de conocer para el intensivista infantil. No es una revisión sistemática sobre el tema.

Fluidos de reanimación, productos sanguíneos y fármacos vasoactivos**Fluidos de reanimación**

La reanimación con fluidos es una intervención de primera línea y piedra angular en el tratamiento del shock séptico, siendo su fin reestablecer la estabilidad hemodinámica y perfusión tisular^{2,3}. Asimismo, cuando la administración de fluidos se realiza precozmente en el curso de shock séptico, la mortalidad se reduce^{2,4,5}. Sin embargo, a pesar

de que el uso de fluidos ha sido aprobado por décadas, solo recientemente se han realizado estudios controlados aleatorizados para evaluar su impacto en la sobrevivencia de estos pacientes⁶.

Todos los fluidos de reanimación pueden contribuir a la formación de edema, mediante la extravasación de fluidos al espacio intersticial, especialmente en condiciones de alteración de la permeabilidad como la sepsis^{7,8}.

Las soluciones cristaloides son aquellas que contienen iones libremente permeables y donde el sodio y cloro determinan su tonicidad (solución salina normal 0,9% y Ringer lactato). Las soluciones coloidales se definen como aquellas que presentan moléculas relativamente incapaces de cruzar membranas capilares sanas (semipermeables) debido a su peso molecular y las cuales pueden ser naturales (albúmina) o sintéticas (dextranos, gelatinas). Ambos tipos de soluciones de reanimación poseen ventajas y desventajas. Recientemente se ha recomendado no utilizar las soluciones coloidales que contienen hidroxietilalmidones, debido a que sus riesgos sobrepasan los beneficios que estos presentan^{9,10}.

La solución salina normal es el fluido más utilizado y su ventaja radica en su gran disponibilidad y bajo costo, constituyéndose en la primera línea de los fluidos de resucitación. Aproximadamente, solo el 25% de la cantidad infundida permanece en el compartimento intravascular, lo que ocasiona la administración de grandes cantidades en el paciente críticamente enfermo y el consecuente desarrollo de edema intersticial. La administración excesiva de este fluido puede provocar acidosis metabólica hiperclorémica¹¹⁻¹³, como también vasoconstricción renal y disminución de la tasa de filtración glomerular¹⁴⁻¹⁶. En un reciente trabajo, la administración de suero salino isotónico se asoció a una disminución de la perfusión cortical renal

en comparación con la misma cantidad de Plasma-Lyte¹⁷. Sobre la base de esta hipótesis, Yunos et al.¹⁸, en un estudio prospectivo, no ciego, demostraron que en aquellos pacientes que recibieron soluciones con lactato «balanceadas» o albúmina disminuyó el uso de terapia de sustitución renal como también la incidencia de daño renal agudo.

En contraparte, para las soluciones coloidales existen datos que sugieren una mejoría en la función cardiaca en pacientes con hipovolemia¹⁹⁻²¹, como también se ha asociado a una menor administración de fluidos de reanimación (3 a 4 veces) en comparación con los cristaloideos^{19,22}. No obstante, estudios actuales con hidroxietilalmidones, han demostrado efectos dañinos con este tipo de fluidos, tales como alteración en la función renal y aumento en la necesidad de terapia de sustitución renal²³⁻²⁵. Considerando estos riesgos, se ha desaconsejado su uso en pacientes críticamente enfermos. Por lo tanto, no hay un tipo de fluido de reanimación ideal y cada uno presenta sus limitaciones específicas, las que van desde alteraciones de la función renal^{9,10} hasta su escasa disponibilidad (tabla 1). Actualmente, no hay información que confirme la superioridad de un tipo de fluido sobre otro en la resucitación hemodinámica tanto de niños como adultos^{10,26-29}, por lo tanto, más que el tipo de fluido a emplear, lo primordial es la premura con la que este se administre. Finalmente, su elección dependerá, entre otros factores, del tipo de fluido perdido por el paciente según el sustrato fisiopatológico subyacente, los potenciales efectos adversos y la disponibilidad de estos en cada centro hospitalario³⁰.

Productos sanguíneos

Glóbulos rojos

La anemia es una condición común en los pacientes críticamente enfermos. Aproximadamente el 95% de los pacientes que ingresan a unidades de cuidados intensivos presentan cifras de hemoglobina bajo el valor normal, especialmente después de 3 días de permanencia³¹.

La causa de la anemia del paciente crítico es multifactorial³² y la importancia de la normalización de los niveles de hemoglobina radica en que la anemia está asociada a altas tasas de morbilidad en algunos subgrupos de pacientes, probablemente secundaria a hipoxia tisular³². La tolerancia a la anemia es dependiente del estado de la volemia, de la reserva fisiológica del paciente y si esta es de naturaleza aguda o crónica. Además, la anemia normovolémica es mejor tolerada que la hipovolémica, en la cual el gasto cardíaco (GC) disminuye agudamente.

La transfusión de glóbulos rojos tiene un papel fundamental en el tratamiento de la anemia aguda desarrollada por el paciente crítico, ya que tiene como objetivo reducir la hipoxia tisular e incrementar la entrega de oxígeno a los tejidos³³. En la resucitación precoz de pacientes con sepsis grave, la instauración de un protocolo terapéutico que incluyó la transfusión de glóbulos rojos para obtener un hematocrito mayor del 30% se asoció a una disminución en la mortalidad hospitalaria².

Sin embargo, este tratamiento no está exento de complicaciones. Pacientes que han recibido transfusiones presentan mayores tasas de mortalidad y

disfunción orgánica, como también una mayor estancia hospitalaria^{34,35}. Asimismo, en una revisión sistemática de 45 estudios observacionales en adultos críticamente enfermos, Marik y Corwin³⁶ identificaron que la transfusión de glóbulos rojos es un factor predictor de mortalidad, complicaciones infecciosas y desarrollo de síndrome de distrés respiratorio agudo, aunque, dado su diseño metodológico, sus conclusiones deben ser evaluados en forma criteriosa.

En cuanto a cuál es el nivel apropiado de hemoglobina en los pacientes con shock séptico, es aún controversial. En una interesante publicación de Laverdière et al.³⁷, se describe el escaso consenso existente entre los intensivistas en las prácticas de transfusión en el paciente con shock séptico, entre otros escenarios clínicos. Un hallazgo similar fue reportado por Nahum et al.³⁸, donde un 41% de los encuestados señaló un umbral de 10 g/dl de hemoglobina.

En las más exhaustivas revisiones sobre el nivel óptimo de hemoglobina en pacientes pediátricos críticos en condiciones estables, se ha corroborado que el umbral de 7 g/dl disminuye los requerimientos de transfusión, sin aumentar el desarrollo de síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM) o mortalidad^{39,40}.

En el año 2011, en la comunicación del Grupo Canadiense y la red *Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators* (PALISI) se evaluó el impacto de una estrategia de transfusión restrictiva (< 7,0 g/dl) vs. liberal (9,5 g/dl) en el pronóstico clínico. No se encontraron diferencias en el desarrollo de SDOM, estada en UCI o mortalidad⁴¹. En una reciente revisión se señaló que utilizar un umbral de hemoglobina de > 7 g/dl no se asoció a un mejor pronóstico; no obstante, sí a un mayor riesgo de morbilidad⁴². Además, una estrategia liberal transfusional puede ser deletérea en el paciente séptico a nivel microcirculatorio⁴³. En la actualidad, la evidencia apoya que para el paciente inestable se debe buscar un nivel de Hb $\geq$ 10 g/dl, salvo en el grupo etario neonatal donde este debe ser mayor.

Referente al tiempo de almacenamiento de los glóbulos rojos, Koch et al.⁴⁴ demostraron que pacientes adultos transfundidos con eritrocitos con almacenamiento menor de 15 días presentaron mejores resultados (disminución de la morbilidad intrahospitalaria, disminución de la necesidad de soporte ventilatorio) que aquellos que recibieron glóbulos rojos con almacenamiento mayor. En otro estudio, en una cohorte de 455 pacientes pediátricos, se demostró que la transfusión de glóbulos rojos de más de 14 días de almacenamiento se asoció, de forma independiente, a un incremento de SDOM y aquellos con más de 21 días con un aumento del *Pediatric logistic organ dysfunction score* (score PELOD) y mortalidad⁴⁵.

Es importante destacar que el médico intensivista debe evaluar el caso individualmente para establecer un apropiado umbral de transfusión de hemoglobina y tener presente los riesgos, tanto del acto de transfundir (infecciones, reacciones transfusionales, sobrecarga de fluidos, inmunosupresión, daño pulmonar, etc.) como el transfundir glóbulos rojos «viejos». Prevenir o al menos disminuir el riesgo de anemia derivada de la excesiva extracción de sangre es además una importante estrategia. Una reciente encuesta entre intensivistas concluyó que el adecuado umbral para transfundir es aún uno de los tópicos sobre el cual no hay consenso⁴⁶.

Tabla 1 Tipos, composición y potenciales efectos adversos de fluidos utilizados en resucitación

Fluido	Osmolaridad (mOsm/l)	Na ⁺ /Cl ⁻ (mmol/l)	Observaciones
<i>Coloides</i>			
Albúmina	250	148/128	Alto costo No está indicado su uso en pacientes con injuria cerebral traumática
Gelatinas	274-301	154-145/120-145	Limitada eficacia
<i>Cristaloides</i>			
NaCl 0,9%	308	154/154	Acidosis metabólica hiperclorémica
Ringer lactato	280,6	131/111	Hipotonicidad Posible hiperlactacidemia
PlasmaLyte	294	140/98	Contiene calcio Contiene acetato y gluconato

Plasma

La transfusión de plasma fresco congelado (PFC) está indicada ante sangramiento o cuando se planifique un procedimiento invasivo en un paciente con deficiencia documentada de factores de coagulación.

Se ha comprobado el amplio uso de PFC en adultos críticos, siendo su principal indicación la hemorragia y la corrección de coagulopatía adquirida⁴⁷. Sin embargo, su empleo en otras situaciones no es útil, pues se observa solo un efecto discreto sobre la *international normalised ratio* cuando esta no se encuentra alterada (> 2,5)⁴⁸.

Debe utilizarse en infusión rápida para lograr niveles efectivos de factores de coagulación.

No está recomendado como líquido de reanimación y su uso no está exento de reacciones adversas (sobrecarga de fluidos, reacciones alérgicas, etc.)⁴⁹.

Fármacos vasoactivos

Vasopresores e inótrópos

La administración de fármacos vasopresores y/o inótrópos es adecuada solo luego de una apropiada resucitación con fluidos o mientras esta se efectúa. Según el perfil hemodinámico del paciente, será preciso iniciar soporte inotrópico (cuando exista evidencia de hipodébito evaluado por saturación venosa central de oxígeno), agentes nitrodilatadores y/o vasopresores.

En los pacientes pediátricos hay diversos patrones hemodinámicos de shock séptico refractario a fluidos. En su clásica comunicación, Ceneviva et al.⁵⁰ reportaron que un 58% presentó un GC bajo, que respondió a inótrópos y/o vasodilatadores; un 20% exhibió un GC elevado con resistencia vascular sistémica baja, respondiendo a terapia vasopresora, y un 22% presenta disfunción cardíaca y vascular, necesitando soporte inotrópico y vasopresor⁵⁰.

La dopamina sigue siendo el medicamento de primera línea para la hipotensión arterial refractaria a fluidos⁵, aunque estudios controlados no han demostrado sus efectos protectores en el territorio esplácnico y renal^{51,52}. Otro

aspecto a considerar para el empleo de dopamina es la insensibilidad edad-específica a su uso⁵³⁻⁵⁵, pues por su mecanismo de acción, pacientes prematuros y lactantes menores de 6 meses, pudieran presentar inmadurez de las vesículas sinápticas que contienen noradrenalina en el sistema nervioso simpático⁵³. Luego, ante la situación de refractariedad al uso de dopamina, podemos optar por 2 opciones, epinefrina (predominante efecto β -adrenérgico a dosis bajas) o norepinefrina según el patrón hemodinámico (shock frío o caliente).

A pesar de que el uso de fármacos inótrópos y/o vasopresores está indicado en el shock séptico refractario a fluidos, estos no deben utilizarse en búsqueda de un valor arbitrario de GC y, por ende, en lograr una determinada meta de entrega de oxígeno (oxygen delivery [DO₂])⁵⁶⁻⁵⁸.

Nuevos fármacos vasoactivos (vasopresina, terlipresina, levosimendán)

El papel de estos fármacos aparece en el contexto de shock séptico refractario a altas dosis de catecolaminas, el cual se asocia a una elevada tasa de morbilidad. La mayoría de los trabajos actualmente disponibles son pequeñas casuísticas, donde se han empleado como terapia de rescate. Es frecuente observar una mejoría de la presión arterial, la diuresis y la depuración de lactato, en concomitancia con descenso de las dosis empleadas de fármacos vasoactivos⁵⁹.

Arginina vasopresina

Es una neurohormona sintetizada a nivel hipotalámico, con un papel clave en la homeostasis circulatoria y en la regulación de la osmolalidad sérica⁶⁰. Actúa en los receptores vasculares (V1) causando vasoconstricción arterial; no obstante, en ciertos órganos puede provocar vasodilatación selectiva⁶¹ y a nivel de túbulo renal (V2) incrementando la reabsorción de agua libre. Su uso fue sugerido al demostrarse niveles plasmáticos inapropiadamente bajos en pacientes con shock séptico⁶²⁻⁶⁴. Su indicación es en shock séptico vasopléjico, refractario al uso de altas dosis de vasopresores⁶⁵⁻⁶⁷.

En una reciente comunicación en población pediátrica se utilizó a dosis bajas (0,0005-0,002 U/kg/min) vs. placebo, no demostrándose mejoría en el tiempo de estabilización hemodinámica como tampoco en el pronóstico, pero sí se encontró una tendencia hacia una mayor mortalidad (aunque no significativa) en los niños tratados⁶⁸.

A pesar de estos datos, es necesario disponer de estudios controlados para determinar su real eficacia, dosis, tiempo ideal de inicio y perfil de seguridad en pacientes pediátricos, ya que la evidencia actual está limitada por el reducido número de estudios existentes.

Terlipresina

Es un análogo sintético de la arginina vasopresina que presenta una mayor selectividad para los receptores V1, con una vida media más larga. Se puede utilizar en bolo (20 µg/kg cada 4 a 6 h) o en infusión continua (4-20 µg/kg/h)⁶⁹.

Rodríguez-Núñez et al.⁷⁰ presentaron una serie de 15 niños, la mitad de ellos con enfermedad meningocócica, quienes fueron reclutados luego de estar recibiendo al menos 2 catecolaminas en dosis altas. Se observó una rápida elevación de la presión arterial con la consiguiente disminución de dosis de fármacos vasoactivos empleados y mejoría en la sobrevida.

En otro trabajo, niños con shock séptico e hipotensión arterial refractaria⁷¹ fueron aleatorizados para recibir tratamiento con terlipresina por un máximo de 96 h, observándose un incremento en la presión arterial pero sin efecto sobre la mortalidad. Recientemente, Filippi et al.⁷² comunicaron su uso en pacientes neonatales con hipotensión refractaria asociada a hipertensión pulmonar. Se observó un incremento en la presión arterial, diuresis y mejoría en la depuración de lactato, permitiendo un rápido destete en el uso de las catecolaminas empleadas. Sin embargo, su uso no está exento de eventos secundarios, dentro de los cuales se han reportado lesiones isquémicas⁷³, desequilibrio electrolítico y graves alteraciones en el flujo microcirculatorio⁷⁴, por lo que su utilización debe ser en forma cautelosa. Finalmente, según la evidencia actualmente disponible, tanto vasopresina como terlipresina deben ser vistos como agentes de rescate en el shock refractario⁷⁵.

Levosimendán

Es un fármaco con efecto en la contractilidad miocárdica, actúa primariamente por unirse a la troponina C y aumentar la sensibilidad del miofilamento al Ca^{+2} . Además presenta un efecto vasodilatador por estimulación de los canales de potasio ATP dependiente en el músculo liso vascular, logrando una caída en la poscarga. El levosimendán no aumenta el Ca^{+2} intracelular, como tampoco aumenta el consumo de oxígeno (VO_2), además no presenta actividad proarrítmica. Su efecto hemodinámico se mantiene hasta 7 a 9 días después de suspender su infusión⁷⁶.

Su utilidad ha sido estudiada, principalmente, en pacientes adultos con falla cardíaca aguda. Los reportes pediátricos son escasos y se limitan la mayoría de ellos a estados de hipodébito en el postoperatorio de cardiocirugía⁷⁷ o en miocarditis aguda⁷⁸.

Las comunicaciones sobre su utilidad en shock séptico comenzaron hace más de una década, con el estudio

experimental animal de Oldner et al.⁷⁹, donde se observó una mejoría en el GC y DO_2 . Así, dado su efecto en la depresión cardíaca inducida por sepsis, se ha propuesto su uso en esta condición⁸⁰, observándose mejoría en los indicadores de hemodinamia sistémica y regional⁸¹. Recientemente, se comunicó la experiencia clínica con la infusión de levosimendán en dos lactantes con shock séptico hipodinámico resistente a catecolaminas, demostrándose un aumento en la contractilidad miocárdica y mejoría de la perfusión tisular, mientras hubo una reducción de los niveles de lactato e incremento en el débito urinario⁸². La combinación de levosimendán y epinefrina parece ser, desde el punto de vista teórico, una muy buena alternativa para el shock séptico con hipodébito significativo^{83,84}. Su gran inconveniente, en la actualidad, es su elevado costo.

Suplementación esteroideal

Los esteroides fueron ya propuestos para el tratamiento de las infecciones graves en el año 1954⁸⁵, sin embargo, su uso en el shock séptico ha sido controversial por décadas^{86,87}. Un resurgimiento de este tema fue generado por Annane et al.⁸⁸, quien describió un estado de insuficiencia suprarrenal relativa (ISR) en adultos con shock séptico y cuyo tratamiento con hidrocortisona logró una reducción en la mortalidad. Es sabido que la incidencia de insuficiencia suprarrenal (ISR) variará según la etiología, gravedad y los criterios empleados para definirla⁸⁹ pero se asume que existe ISR absoluta en el contexto de un shock séptico refractario a catecolaminas, cuando la concentración de cortisol realizada al azar es $< 18 \mu\text{g/dl}$ e ISR relativa cuando 30 a 60 min postestimulación con hormona adrenocorticotropa el incremento de cortisol es $\leq 9 \mu\text{g/dl}$ ⁵, no obstante, no se recomienda usar sistemáticamente esta prueba.

Su uso en el contexto de shock séptico refractario a fluidos y catecolaminas logra una mejoría en el estado hemodinámico y disminuye la necesidad del uso de vasopresores^{88,90-92}. En los estudios iniciales se utilizaron altas dosis de corticoides en cursos cortos, pero no produjeron efectos favorables^{93,94}. La observación de que la sepsis grave está asociada a ISR relativa⁸⁸ o resistencia del receptor de glucocorticoides inducida por inflamación sistémica⁹⁵ hizo utilizar bajas dosis de corticoides por largos periodos, obteniéndose reducción de los días de uso de vasopresores y en la mortalidad a los 28 días. A raíz de estos datos, la dosis actualmente recomendada es de 1-2 mg/kg/día cada 6-8 h (200-300 mg/día)^{96,97}.

El estudio CORTICUS⁹⁸ fue un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, el cual se efectuó en medio millar de pacientes adultos (65% quirúrgicos) con sepsis o shock séptico de menos de 72 h de evolución. El resultado primario fue la mortalidad a los 28 días, no encontrándose diferencia para la totalidad de los pacientes (hidrocortisona 34,3%; placebo 31,5%) o en los no respondedores al test de estimulación con corticotropina. En el grupo en que se usó hidrocortisona, el shock revirtió más rápido que en el grupo placebo, observándose una pronta recuperación de la disfunción cardiovascular.

En niños con shock séptico, entre un 30-55% desarrolla esta condición^{89,99}, presentando mayor riesgo aquellos con

shock séptico grave¹⁰⁰, terapia esteroideal crónica, anomalías estructurales del sistema nervioso central y *púrpura fulminans* meningocócico¹⁰¹. En este último grupo se ha descrito que los pacientes fallecidos presentan una inadecuada respuesta endocrina¹⁰².

En una reciente comunicación, Hebbar et al.⁸⁹ desarrollaron un protocolo con una prueba con bajas dosis de adrenocorticotropina y suplementación empírica de gluco/minerolocorticoide en niños con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y shock dependiente de vasopresores. La mayoría de ellos presentaron alguna forma de insuficiencia suprarrenal, siendo significativamente superior en niños mayores de 2 años. Con la administración de esteroides hubo reducción en la dosis y duración del uso de vasopresores.

La presencia de ISR en pacientes pediátricos con sepsis grave está asociada con un pobre pronóstico¹⁰³. De otro modo, un estudio de cohorte retrospectivo pediátrico señaló que no existe evidencia que los esteroides estén asociados a mejor pronóstico en pacientes sépticos, y aunque pudieran ser utilizados en pacientes con mayor gravedad, su uso se asoció a mayor mortalidad¹⁰⁴.

Su uso está indicado en aquellos pacientes con shock séptico refractario a catecolaminas o en quienes presentan factores de riesgo para desarrollar ISR. En la actualidad, la mayoría de los centros hospitalarios emplean bajas dosis de esteroides si el paciente persiste con shock séptico, después de una adecuada resucitación con fluidos y catecolaminas⁴⁶.

Control de glucemia y uso de insulina

El interés por mantener la condición de normoglucemia resurgió luego del trabajo de van den Berghe et al.¹⁰⁵, donde se utilizó terapia insulínica para mantener niveles de glucemia entre 80-110 mg/dL, observándose una reducción de la mortalidad. Está ampliamente demostrado que la presencia de hiperglucemia en el paciente críticamente enfermo es un biomarcador de gravedad de la enfermedad y está asociado a mal pronóstico^{106,107}.

Fisiopatológicamente, la hiperglucemia observada en el paciente crítico es secundaria a hiperinsulinismo por resistencia periférica a esta en el tejido adiposo, músculo estriado esquelético y cardíaco^{108,109} e incremento de la gluconeogénesis hepática por aumento de las hormonas contrarreguladoras de la insulina¹¹⁰. No obstante, en una provocadora comunicación de niños con meningococemia se describió la existencia de hiperglucemia asociada a hipoinsulinemia, más que a la existencia de resistencia a la insulina¹¹¹.

El objetivar esta condición metabólica es trascendental, ya que puede inducir un estado proinflamatorio atribuible a la sobrecarga de glucosa y estrés oxidativo celular^{109,112} y ser uno de los mecanismos involucrados en la refractariedad al uso de vasopresores, secundario a un aumento de óxido nítrico por la enzima óxido nítrico sintetasa inducible¹¹³ y causar disfunción inmunitaria, tanto celular como humoral, desempeñando un papel importante en el desarrollo de la inmunoparálisis del paciente séptico^{114,115}.

Empero existe controversia en relación con el estricto control de la glucemia y en qué momento de la evolución

comenzar a tratarla¹¹⁶. Según un metaanálisis efectuado por Griesdale et al.¹¹⁷ y Wiener et al.¹¹⁸ en población adulta, la terapia intensiva con insulina aumentó el riesgo de hipoglucemia y no confirió beneficio en la mortalidad. En el estudio *Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation* (NICE SUGAR)¹¹⁹ se demostró una mayor mortalidad a los 90 días en el grupo tratado con insulina en comparación con el grupo convencional, como también el desarrollo de hipoglucemia grave fue más frecuente en el grupo sometido a un control estricto de la glucemia. La hipoglucemia debe ser considerada como un factor de riesgo independiente de mortalidad (neuroglucopenia)^{23,120}.

A diferencia de los estudios realizados en adultos, en pacientes pediátricos no se ha encontrado diferencia en la mortalidad en relación con los niveles de glucemia. Branco et al.¹²¹ diseñaron un estudio prospectivo sobre control de la glucemia en una población pediátrica general. El objetivo fue mantener la glicemia entre 60-140 mg/dL con el uso de insulina. Empleando este protocolo, un tercio de los pacientes requirió el uso de insulina, pero con un mayor incidencia de hipoglucemia (20% vs. 3%). No hubo diferencia en la mortalidad en relación con los niveles de glucemia.

La variabilidad de la glucemia es un predictor independiente de mortalidad en pacientes críticos, especialmente con sepsis/shock séptico^{122,123}. Existe evidencia que cambios rápidos en la concentración plasmática de glucosa originan daño endotelial y celular¹²⁴⁻¹²⁸.

Actualmente, en la población adulta se recomienda mantener niveles de glucemia menor a 150 mg/dL⁵, pero en pacientes pediátricos no se puede recomendar un nivel óptimo de glicemia por ausencia de datos para este grupo etario.

Soporte nutricional

Aproximadamente, un 20 a 30% de los niños hospitalizados presentan malnutrición en el momento de su ingreso o durante su estadía¹²⁹; sin embargo, en los pacientes críticamente enfermos esta incidencia puede variar entre un 25 y un 70%^{130,131}. La malnutrición presentada por estos niños es usualmente de origen multifactorial¹³².

El desequilibrio energético y proteico de estos pacientes es secundario a la liberación de mediadores proinflamatorios, lo que contribuye a la mantención de un estado catabólico permanente. La desnutrición calórico-proteica ocasiona una disminución en la concentración de antioxidantes (glutación y vitamina E), comprometiendo la capacidad de neutralizar radicales libres y por ende evitar el daño tisular¹³³. Perez et al.¹³⁴ en un estudio observacional y prospectivo evaluaron la relación existente entre el estado nutricional con pronóstico de la enfermedad meningocócica, encontrándose una asociación de mayor gravedad y letalidad en los que presentaban mayor relación peso/edad, talla/edad e índice de masa corporal. En contraparte, al analizar los parámetros clínicos y de laboratorio habitualmente empleados como predictores de gravedad para la enfermedad meningocócica, ninguno se asoció a las variables antropométricas evaluadas.

En un estudio de cohorte prospectivo efectuado en Brasil se reportó que un 45% de los pacientes admitidos eran desnutridos al momento del ingreso. No se correlacionó la presencia de desnutrición con la mortalidad, pero sí con la duración de la ventilación mecánica y estadía intra-UCI¹³⁵.

Recientemente, se evaluó la suplementación de la dieta con cinc, selenio, glutamina y un secretagogo de prolactina (metoclopramida) en el desarrollo de sepsis nosocomial, no observándose ventaja en la población inmunocompetente, pero sí un descenso en la frecuencia de infecciones nosocomiales en pacientes inmunocomprometidos¹³⁶.

Con respecto a cuál vía utilizar (enteral/parenteral) para iniciar la nutrición, varios estudios han demostrado que la mayoría de los niños críticamente enfermos toleran bien la nutrición enteral precoz, sin aumentar la incidencia de complicaciones^{130,137}. Su ventaja radica en que es más fisiológica, presentando un efecto trófico sobre la mucosa intestinal y estimula el sistema inmunitario local, disminuyendo la translocación bacteriana, reduciendo la incidencia de sepsis y falla multiorgánica¹³².

Terapia de sustitución renal-hemofiltración de alto volumen

Terapia de sustitución renal

El daño renal agudo es frecuente en el paciente críticamente enfermo y es una grave complicación en el curso del shock séptico, empeorando su pronóstico¹³⁸. En el paciente séptico las técnicas de depuración de carácter continuo (hemodiafiltración venovenosa) son mejor toleradas que las de carácter intermitentes y que la diálisis peritoneal^{139,140}.

En el contexto de shock séptico, esta terapia es una herramienta útil, al permitir un uso de fluidos más liberal e independiente del débito urinario horario¹⁴¹ y, a su vez, si esta es utilizada precozmente, evita sobrecargas de fluidos deletéreas en estos pacientes, lo cual ocasiona disfunción orgánica secundaria¹⁴²⁻¹⁴⁵.

Hemofiltración de alto volumen

El tratamiento en la actualidad del shock séptico considera una resucitación guiada por objetivos hemodinámicos e intervenciones basadas en la evidencia, como acciones primordiales^{1,146-148}. No obstante, para el shock séptico refractario han surgido terapias no convencionales consistentes en técnicas extracorpóreas de purificación sanguínea, dentro de las cuales está, entre otras, la hemofiltración de alto volumen (HFAV)¹⁴⁹⁻¹⁵². La HFAV debe ser iniciada sin necesidad de encontrarse establecida una falla renal aguda, sino que con un objetivo hemodinámico.

El uso de HFAV es una terapia relativamente reciente y es definida por una dosis continua de volumen de filtración > 50 ml/kg/h o intermitente (pulsos) por 4 a 12 h en un rango de 100-120 ml/kg/h^{149,153}.

La hipercitocinemia es riesgosa en el paciente séptico y la reducción de sus niveles a un rango homeostático pudiese ocasionar una mejoría en el pronóstico¹⁵⁴. Para esto, la remoción de citocinas mediante el uso de técnicas extracorpóreas de purificación sanguínea es una opción.

Las citocinas son moléculas medianas hidrosolubles (0,5-60 kDa), las cuales existen en forma libre en la circulación. Estas características las convierten en objetivos adecuados para su remoción mediante técnicas extracorpóreas.

La remoción de mediadores inflamatorios no es selectiva y ocurre principalmente por el mecanismo de transporte convectivo (proporcional a la dosis de ultrafiltración y al coeficiente de cribado de los solutos) y en parte por adsorción. En la actualidad, para aumentar la eliminación se emplean membranas con alto punto de corte (*high cut-off hemofiltration techniques*) que permite la eliminación más eficaz de citocinas¹⁵⁵.

Se ha postulado la combinación de diversos mecanismos hipotéticos como son: 1) la remoción solo del *peak* de concentración de citocinas pro y antiinflamatorias en sangre¹⁵⁶, cambiando el foco desde la simple eliminación de citocinas a la inmunomodulación; 2) el umbral de inmunomodulación, en el cual la remoción de citocinas desde la sangre provoca un arrastre desde el espacio extra e intracelular, ocasionando una caída de mediadores inflamatorios intersticiales hasta un punto donde se inhibe la cascada inflamatoria¹⁵⁷, y 3) la optimización del flujo linfático (entre 20 a 40 veces) ocasionada por la elevada cantidad de cristaloideos usados como solución de reemplazo para con la HFAV, lo que origina un significativo arrastre de mediadores inflamatorios al compartimento sanguíneo, dejándolos así disponibles para su remoción¹⁵⁸.

Recientemente, se ha señalado que la HFAV puede actuar al nivel inflamatorio restaurando la función inmunitaria a través de la regulación de monocitos y neutrófilos¹⁵⁹.

La base científica del concepto de HFAV se apoyó en un inicio en modelos ex vivo, que mostraron eliminación de citocinas y factores del complemento¹⁶⁰, y también en experimentación animal, que evidenció mayor estabilidad hemodinámica y sobrevida¹⁶¹.

En los últimos años la HFAV ha evolucionado a una terapia auxiliar frecuentemente utilizada en el shock séptico¹⁶²; sin embargo, su eficacia no está aún completamente establecida¹⁶³, existiendo variabilidad en la técnica aplicada en cuanto a duración, dosis de la terapia y tipo de hemofiltro empleado.

Las primeras comunicaciones de estudios clínicos en humanos, la mayoría efectuados en shock séptico refractario, señalaron una disminución en el requerimiento de vasopresores con el uso de HFAV¹⁶⁴. Ha sido documentado para la modalidad de pulso una mejoría en la hemodinamia sistémica y descenso en la mortalidad, lo cual presenta evidentes ventajas prácticas y de costo^{165,166}.

En el reciente trabajo IVOIRE se concluye que no se puede recomendar el uso de HFAV para los pacientes adultos con shock séptico y falla renal¹⁶³. Aquí se utilizó una dosis de 70 ml/kg/h por 96 h, no demostrándose ningún efecto benéfico en la mortalidad. Con el uso de HFAV existen potenciales consecuencias adversas relacionadas con la pérdida excesiva de electrolitos (hipofosfatemia, hipocalcemia)¹⁶³, micronutrientes¹⁶⁷, aclaramiento de antibióticos¹⁶⁸⁻¹⁷⁰ y de anticonvulsivantes.

De las escasas comunicaciones reportadas en la población pediátrica, destaca la de Journois et al.¹⁷¹, en donde se utilizó HFAV en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con bypass cardiopulmonar, mostrando una disminución

del sangrado postoperatorio, el tiempo de extubación y los niveles plasmáticos de citocinas. Sin embargo, aún falta confirmar la real utilidad de esta terapia en pacientes pediátricos sépticos.

Una reciente revisión sistemática y metaanálisis sobre el uso de HFAV, ya sea en la modalidad continua o intermitente, no demostró beneficio en la mortalidad o en la recuperación comparada con la hemofiltración estándar¹⁷².

En la actualidad existe controversia sobre si la HFAV presenta un papel eficiente para ser recomendada rutinariamente como terapia coadyuvante en el shock séptico refractario.

Conclusiones

El shock séptico es un problema de salud pública, con una importante morbilidad asociada. Su tratamiento debe ser precoz y agresivo, con el objetivo de normalizar la perfusión tisular.

El tratamiento mediante el uso de fluidos, administración de antibióticos de amplio espectro, empleo de agentes inótrópicos y/o vasopresores y la eliminación del foco infeccioso, posee contundente evidencia que mejora el pronóstico de los pacientes con shock séptico.

Luego de efectuada esta etapa de resucitación inicial, se puede señalar que para la reanimación con fluidos no existe evidencia sobre la superioridad de un tipo sobre otro. En caso de refractariedad al uso de vasopresores, el uso de hidrocortisona debe considerarse y nuevos fármacos vasoactivos pueden ser empleados.

Aún existe controversia referente a la transfusión de glóbulos rojos o uso de insulina, no existiendo consenso en el valor umbral de hemoglobina o nivel óptimo del control glucémico, respectivamente. El soporte nutricional precoz es primordial, ya que la desnutrición es una grave complicación que debe ser prevenida y tratada adecuadamente. Las técnicas de depuración sanguínea de carácter continuo son mejor toleradas que las de carácter intermitentes, evitando sobrecargas de fluidos deletéreas, las cuales ocasionan disfunción orgánica secundaria. Existen fundamentos teóricos para el uso de HFAV; no obstante, permanece controversial si presenta un papel eficiente para ser recomendada rutinariamente como terapia coadyuvante en el shock séptico refractario.

Addendum

Desde la aceptación de este manuscrito han sido publicados relevantes artículos en pacientes adultos con shock séptico¹⁷³⁻¹⁷⁵, los cuales evalúan la efectividad del uso de la terapia temprana dirigida por metas (*Early Goal-Directed Therapy*, [EGDT]), base de las recomendaciones para el paquete de reanimación inicial de la Campaña sobreviviendo a la Sepsis. En ellos no se demostró con su aplicación una disminución de la mortalidad a los 90 días^{173,174}, en comparación a un cuidado estándar. Además, una vez asegurada una terapia antibiótica y de fluidos de reanimación adecuada, el manejo hemodinámico de acuerdo al protocolo EGDT no resultó en una mejoría del pronóstico vital¹⁷⁴.

Conflicto de intereses

Este trabajo cumple con los requisitos sobre consentimiento/asentimiento informado, comité de ética, financiación, estudios animales y sobre la ausencia de conflicto de intereses según corresponda.

Referencias

1. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013;39:165-228.
2. Rivers E, Nguyen B, Havstad MA, et al. Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368-77.
3. Marik PE, Varon J. Sepsis: State of the art. *Dis Mon.* 2001;47:465-532.
4. Jones AE, Brown MD, Trzeciak S, et al. The effect of a quantitative resuscitation strategy on mortality in patients with sepsis: A meta-analysis. *Crit Care Med.* 2008;36:2734-9.
5. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008;36:296-327.
6. McIntyre L, Fergusson DA, Rowe B, et al. The PRECISE RCT: Evolution of an Early Septic Shock Fluid Resuscitation Trial. *Transfus Med Rev.* 2012;26:333-41.
7. Lee WL, Slutsky AS. Sepsis and endothelial permeability. *N Engl J Med.* 2010;363:689-91.
8. Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: An improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth.* 2012;108:384-94.
9. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2012;367:124-34.
10. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med.* 2012;367:1901-11.
11. Kellum JA. Fluid resuscitation and hyperchloremic acidosis in experimental sepsis: Improved short-term survival and acid-base balance with Hextend compared with saline. *Crit Care Med.* 2002;30:300-5.
12. Yunus NM, Kim IB, Bellomo R, et al. The biochemical effects of restricting chloride-rich fluids in intensive care. *Crit Care Med.* 2011;39:2419-24.
13. Smith RJ, Reid DA, Delaney EF, Santamaria JD. Fluid therapy using a balanced crystalloid solution and acidbase stability after cardiac surgery. *Crit Care Resusc.* 2010;12:235-41.
14. Yunus NM, Bellomo R, Story D, Kellum J. Bench to bedside review: Chloride in critical illness. *Crit Care.* 2010;14:226.
15. Wilcox CS. Regulation of renal blood flow by plasma chloride. *J Clin Invest.* 1983;71:726-35.
16. Bullivant EMA, Wilcox CS, Welch WJ. Intrarenal vasoconstriction during hyperchloremia: Role of thromboxane. *Am J Physiol.* 1989;256:F152-7.
17. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg.* 2012;256:18-24.
18. Yunus NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA.* 2012;308:1566-72.

19. Rackow EC, Falk JL, Fein IA, et al. Fluid resuscitation in circulatory shock: A comparison of the cardiorespiratory effects of albumin, hetastarch, and saline solutions in patients with hypovolemic and septic shock. *Crit Care Med*. 1983;11: 839–50.
20. Shoemaker WC. Comparison of the relative effectiveness of whole blood transfusions and various types of fluid therapy in resuscitation. *Crit Care Med*. 1976;4:71–8.
21. Trof RJ, Sukul SP, Twisk JW, Girbes AR, Groeneveld AB. Greater cardiac response of colloid than saline fluid loading in septic and non-septic critically ill patients with clinical hypovolaemia. *Intensive Care Med*. 2010;36:697–701.
22. Lamke LO, Liljedahl SO. Plasma volume changes after infusion of various plasma expanders. *Resuscitation*. 1976;5:93–102.
23. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al., German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2008;358:125–39.
24. Mutter TC, Ruth CA, Dart AB. Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: Effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD007594.
25. Bayer O, Reinhart K, Sakr Y, et al. Renal effects of synthetic colloids and crystalloids in patients with severe sepsis: A prospective sequential comparison. *Crit Care Med*. 2011;39:1335–42.
26. 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.
27. Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;6:CD000567.
28. Akech S, Ledermann H, Maitland K. Choice of fluids for resuscitation in children with severe infection and shock: Systematic review. *BMJ*. 2010;341:c4416.
29. Bayer O, Reinhart K, Kohl M, et al. Effects of fluid resuscitation with synthetic colloids or crystalloids alone on shock reversal, fluid balance, and patient outcomes in patients with severe sepsis: A prospective sequential analysis. *Crit Care Med*. 2012;40:2543–5.
30. Vincent J, Gottlin L. Type of fluid in severe sepsis and septic shock. *Minerva Anesthesiol*. 2011;77:1190–6.
31. Rodriguez RM, Corwin HL, Gettinger A, Corwin MJ, Gubler D, Pearl RG. Nutritional deficiencies and blunted erythropoietin response as causes of the anemia of critical illness. *J Crit Care*. 2001;16:36–41.
32. Levy PS, Chavez RP, Crystal GJ, et al. Oxygen extraction ratio: a valid indicator of transfusion need in limited coronary vascular reserve? *J Trauma*. 1992;32:769–73 [discussion 773–4].
33. Russel JA, Phang PT. The oxygen delivery/consumption controversy. Approaches to management of the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149 2 Pt 1:533–7.
34. Taylor RW, Manganaro L, O'Brien J, et al. Impact of allogenic packed red blood cell transfusion on nosocomial infection rates in the critically ill patient. *Crit Care Med*. 2002;30:2249–54.
35. Carson JL, Duff A, Poses RM, et al. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet*. 1996;348:1055–60.
36. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: A systematic review of the literature. *Crit Care Med*. 2008;36:2667–74.
37. Laverdière C, Gauvin F, Hébert PC, et al. Survey on transfusion practices of pediatric intensivists. *Pediatr Crit Care Med*. 2002;3:335–40.
38. Nahum E, Ben-Ari J, Schonfeld T. Blood transfusion policy among European pediatric intensive care physicians. *J Intensive Care Med*. 2004;19:38–43.
39. Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med*. 2007;356:1609–19.
40. 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.
41. Karam O, Tucci M, Ducruet T, et al. Red blood cell transfusion thresholds in pediatric patients with sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12:512–8.
42. Tyrrell CT, Bateman ST. Critically ill children: to transfuse or not to transfuse packed red blood cells, that is the question. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13:204–9.
43. Donoso A, Arriagada D, Cruces P, Abarca J, Díaz F. Evaluación de la microcirculación sublingual en un paciente en shock séptico. *Rev Chil Pediatr*. 2012;83:377–82.
44. Koch CG, Li L, Sessler DI, et al. Duration of red-cell storage and complications after car cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2008;358:1229–39.
45. Gauvin F, Spinella PC, Lacroix J, et al. Association between length of storage of transfused red blood cells and multiple organ dysfunction syndrome in pediatric intensive care patients. *Transfusion*. 2010;50:1902–13.
46. Santschi M, Leclerc F, members of the Réseau Mère-Enfant de la Francophonie. Management of children with sepsis and septic shock: A survey among pediatric intensivists of the Réseau Mère-Enfant de la Francophonie. *Ann Intensive Care*. 2013; 3:7.
47. Zimmerman J. Use of blood products in sepsis: An evidence-based review. *Crit Care Med*. 2004;32:S542–7.
48. Stanworth SJ, Walsh TS, Prescott RJ, et al. A national study of plasma use in critical care: Clinical indications, dose and effect on prothrombin time. *Crit Care*. 2011;15:R108.
49. Roseff SD, Luban NL, Manno CS. Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion. *Transfusion*. 2002;42:1398–413.
50. Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, Carcillo JA. Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock. *Pediatrics*. 1998;102:e19.
51. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: A placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet*. 2000;356:2139–43.
52. 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.
53. Padbury JF, Agata Y, Baylen BG, et al. Pharmacokinetics of dopamine in critically ill newborn infants. *J Pediatr*. 1990;117:472–6.
54. Bhatt-Mehta V, Nahata MC, McClead RE, Menke JA. Dopamine pharmacokinetics in critically ill newborn infants. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991;40:593–7.
55. Allen E, Pettigrew A, Frank D, et al. Alterations in dopamine clearance and catechol-O-methyltransferase activity by dopamine infusions in children. *Crit Care Med*. 1997;25: 181–9.
56. Yu M, Levy MM, Smith P, Takiguchi SA, Miyasaki A, Myers SA. Effect of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality rates in critically ill patients: A prospective, randomized, controlled study. *Crit Care Med*. 1993;21:830–8.
57. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med*. 1994;330:1717–22.
58. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO2 Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1995;333:1025–32.

59. Meyer S, Gortner L, McGuire W, Baghai A, Gottschling S. Vasopressin in catecholamine-refractory shock in children. *Anaesthesia*. 2008;63:228-34.
60. Kam PC, Williams S, Yoong FF. Vasopressin and terlipressin: pharmacology and its clinical relevance. *Anaesthesia*. 2004;59:993-1001.
61. Biban P, Gaffuri M. Vasopressin and terlipressin in neonates and children with refractory septic shock. *Curr Drug Metab*. 2013;14:186-92.
62. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation*. 1997;95:1122-5.
63. Masutani S, Senzaki H, Ishido H, et al. Vasopressin in the treatment of vasodilatory shock in children. *Pediatr Int*. 2005;47:132-6.
64. Rosenzweig EB, Starc TJ, Chen JM, et al. Intravenous arginine-vasopressin in children with vasodilatory shock after cardiac surgery. *Circulation*. 1999;100 19 Suppl.:II182-6.
65. Baldasso E, Ramos Garcia PC, Piva JP, Einloft PR. Hemodynamic and metabolic effects of vasopressin infusion in children with shock. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83 5 Suppl:S137-45.
66. Rodríguez-Núñez A, López-Herce J, Gil-Antón J, Hernández A, Reyes 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.
67. Choong K, Kisson N. Vasopressin in pediatric shock and cardiac arrest. *Pediatr Crit Care Med*. 2008;9:372-9.
68. Choong K, Bohn D. Vasopressin in pediatric vasodilatory shock. A multicenter randomized controlled trial. *Am J Resp Crit Care Med*. 2009;180:632-9.
69. Asfar P. Terlipressin in chronic hyperdynamic endotoxic shock: Is it safe? *Intensive Care Med*. 2003;29:154-5.
70. Rodríguez-Núñez A, Oulego-Erroz I, Gil-Antón J, et al. Continuous terlipressin infusion as rescue treatment in a case series of children with refractory septic shock. *Ann Pharmacother*. 2010;44:1545-53.
71. 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.
72. Filippi L, Gozzini E, Daniotti M, Pagliai F, Catarzi S, Fiorini P. Rescue treatment with terlipressin in different scenarios of refractory hypotension in newborns and infants. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(6):e237-41.
73. Borrego R, López-Herce J, Mencía S, Carrillo A, Sancho L, Bustinza A. Severe ischemia of the lower limb and of the intestine associated with systemic vasoconstrictor therapy and femoral arterial catheterization. *Pediatr Crit Care Med*. 2006;7:267-9.
74. Boerma EC, van der Voort PH, Ince C. Sublingual microcirculatory flow is impaired by the vasopressin-analogue terlipressin in a patient with catecholamine-resistant septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49:1387-90.
75. Agrawal A, Singh VK, Varma A, Sharma R. Therapeutic applications of vasopressin in pediatric patients. *Indian Pediatr*. 2012;49:297-305.
76. Antila S, Sundberg S, Lehtonen LA. Clinical pharmacology of levosimendan. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46:535-52.
77. Namachivayam P, Crossland DS, Butt WW, Shekerdemian LS. Early experience with Levosimendan in children with ventricular dysfunction. *Pediatr Crit Care Med*. 2006;7:445-8.
78. Egan JR, Clarke AJ, Williams S, et al. Levosimendan for low cardiac output: A pediatric experience. *J Intensive Care Med*. 2006;21:183-7.
79. Oldner A, Konrad D, Weitzberg E, Rudehill A, Rossi P, Wanecek M. Effects of levosimendan, a novel inotropic calcium-sensitizing drug, in experimental septic shock. *Crit Care Med*. 2001;29:2185-93.
80. Monteverde E, Neira P, Fariás J. Paediatric use of levosimendan in septic shock. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68:529-30.
81. Morelli A, de Castro S, Teboul JL, et al. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med*. 2005;31:638-44.
82. Papoff P, Caresta E, Versacci P, Pinto R, Moretti C, Midulla F. Beneficial effects of levosimendan in infants with sepsis-associated cardiac dysfunction: Report of 2 cases. *Pediatr Emerg Care*. 2012;28:1062-5.
83. Caresta E, Papoff P, Benedetti Valentini S, et al. What's new in the treatment of neonatal shock. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24 Suppl 1:17-9.
84. Carcillo JA. What's new in pediatric intensive care. *Crit Care Med*. 2006;34 9 Suppl:S183-90.
85. Spink WW, Anderson D. Experimental studies on the significance of endotoxin in the pathogenesis of brucellosis. *J Clin Invest*. 1954;33:540-8.
86. Weitzman S, Berger S. Clinical trial design in studies of corticosteroids for bacterial infections. *Ann Intern Med*. 1974;81:36-42.
87. Schein RMH, Sprung CL. The use of corticosteroids in the sepsis syndrome. En: Shoemaker W, editor. *Critical Care -State of the art*. Fullerton: The Society of Critical Care Medicine; 1986. p. 131-49.
88. 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;288:862-71.
89. Hebbar KB, Stockwell JA, Leong T, Fortenberry JD. Incidence of adrenal insufficiency and impact of corticosteroid supplementation in critically ill children with systemic inflammatory syndrome and vasopressor-dependent shock. *Crit Care Med*. 2011;39:1145-50.
90. Briegel J, Frost 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.
91. Bollaert PE, Charpentier C, Levy S, Debouverie M, Audibert G, Larcan A. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med*. 1998;26:645-50.
92. Oppert M, Schindler R, Husung C, et al. Low dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med*. 2005;33:2457-64.
93. Lefering R, Neugebauer EAM. Steroid controversy in sepsis and septic shock: A metaanalysis. *Crit Care Med*. 1995;23:1294-303.
94. Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med*. 1999 21;340:207-14.
95. Molijn GJ, Spek JJ, van Uffelen JC, et al. Differential adaptation of glucocorticoid sensitivity of peripheral blood mononuclear leukocytes in patients with sepsis or septic shock. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:1799-803.
96. Carcillo JA, Fields AI. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med*. 2002;30:1365-78.
97. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. 2009;37:666-88.
98. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358:111-24.
99. Linck Junior A, Rego Filho E, Moriya L, Cardoso JR. Adrenal insufficiency in children with sepsis. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2011;23:478-83.
100. Pizarro CF, Troster EJ, Damiani D, Carcillo JA. Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock. *Crit Care Med*. 2005;33:855-9.

101. Riordan FA, Thomson AP, Ratcliffe JM, Sills JA, Diver MJ, Hart CA. Admission cortisol and adrenocorticotrophic hormone levels in children with meningococcal disease: Evidence of adrenal insufficiency? *Crit Care Med.* 1999;27:2257–61.
102. Joosten KF, de Kleijn ED, Westerterp M, et al. Endocrine and metabolic responses in children with meningococcal sepsis: Striking differences between survivors and nonsurvivors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3746–53.
103. De Kleijn ED, Joosten KF, van Rijn B, et al. Low serum cortisol in combination with high adrenocorticotrophic hormone concentrations is associated with poor outcome in children with severe meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:330–6.
104. Markovitz BP, Goodman DM, Watson S, Bertoch D, Zimmerman 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.
105. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345:1359–67.
106. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA.* 2003;290:2041–7.
107. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:1471–8.
108. Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med.* 2003;31:359–66.
109. Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest.* 2004;114:1187–95.
110. Manzanares W, Aramendi I. Hiperglucemia de estrés y su control con insulina en el paciente crítico: evidencia actual. *Med Intensiva.* 2010;34:273–81.
111. 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.
112. Nishikawa T, Eldstein D, Du XL, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycemic damage. *Nature.* 2000;404:787–90.
113. Levy B, Collin S, Sennoun N, et al. Vascular hyporesponsiveness to vasopressors in septic shock: From bench to bedside. *Intensive Care Med.* 2010;36:2019–29.
114. Weekers F, Giulietti A-P, Michalaki M, et al. Metabolic, endocrine, and immune effects of stress hyperglycemia in a rabbit model of prolonged critical illness. *Endocrinology.* 2003;144:5329–38.
115. Losser M-R, Bernard C, Beaudeux J-L, Pison C, Payen D. Glucose modulates hemodynamic, metabolic, and inflammatory responses to lipo-polysaccharide in rabbits. *J Appl Physiol.* 1997;83:1566–74.
116. Tiruvoipati R, Chiezey B, Lewis D, et al. Stress hyperglycemia may not be harmful in critically ill patients with sepsis. *J Crit Care.* 2012;27:153–8.
117. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: A meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ.* 2009;180:821–7.
118. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: A meta-analysis. *JAMA.* 2008;300:933–44.
119. The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;360:1283–97.
120. Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycaemia in critically ill patients: Risk factors and outcomes. *Crit Care Med.* 2007;35:2262–7.
121. Branco RG, Xavier L, García PC, et al. Prospective operationalization and feasibility of a glycemic control protocol in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12:265–70.
122. Ali NA, O'Brien JM, Dungan K, et al. Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med.* 2008;36:2316–21.
123. Krinsley JS. Glycemic variability: A strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2008;36:3008–13.
124. Risso A, Mercuri F, Quagliaro L, Damante G, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;281:E924–30.
125. Collier B, Dossett LA, May AK, Diaz JJ. Glucose control and the inflammatory response. *Nutr Clin Pract.* 2008;23:3–15.
126. Otto N, Schindler R, Lun A, Boenisch O, Frei U, Oppert M. Hyperosmotic stress enhances cytokine production and decreases phagocytosis in vitro. *Crit Care.* 2008;12:R107.
127. Van den Berghe G, Schoonheydt K, Becx P, Bruyninckx F, Wouters PJ. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology.* 2005;64:1348–53.
128. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: A systematic overview. *Stroke.* 2001;32:2426–32.
129. Sasbon J. How important is nutritional support in the treatment of the critically ill child? *Crit Care Med.* 2012;40:2263–4.
130. Skillman HE, Wischmeyer PE. Nutrition therapy in critically ill infants and children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2008;32:520–34.
131. López-Herce J. Nutrition in the critically ill child. *An Pediatr.* 2009;71:1–4.
132. Prieto MB, Cid JL. Malnutrition in the critically ill child: The importance of enteral nutrition. *Int J Environ Res Public Health.* 2011;8:4353–66.
133. Sauerwein RW, Mulder JA, Mulder L, Lowe B. Inflammatory mediators in children with protein-energy malnutrition. *Am J Clin Nutr.* 1997;65:1534–9.
134. Perez N, Regairaz L, Bustamante J, Osimani N. Severity of meningococcal infections is related to anthropometrical parameters. *Arch Dis Child.* 2007;92:790–4.
135. De Souza Menezes F, Leite HP, Koch Nogueira PC. Malnutrition as an independent predictor of clinical outcome in critically ill children. *Nutrition.* 2012;28:267–70.
136. Carcillo JA, Dean JM, Holubkov R, et al. The randomized comparative pediatric critical illness stress-induced immune suppression (CRISIS) prevention trial. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13:165–73.
137. Sanchez C, López-Herce J, Carrillo A, Mencía S, Vigil D. Early transpyloric enteral nutrition in critically ill children. *Nutrition.* 2007;23:16–22.
138. Ronco C, Kellum JA, Bellomo R, House AA. Potential interventions in sepsis-related acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(2):531–44.
139. Strazdsins V, Watson AR, Harvey B. European Pediatric Peritoneal Sialysis Working Group: Renal replacement therapy for acute renal failure in children: European guidelines. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(2):199–207.
140. Fernández C, López-Herce J, Flores JC, et al. Prognosis in critically ill children requiring continuous renal replacement therapy. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(10):1473–7.
141. Donoso A, Clavería C, Valverde C, et al. Hemofiltración continua en pacientes pediátricos en estado crítico. *Rev Chil Pediatr.* 1997;68(4):165–70.
142. Arkan AA, Zappitelli M, Goldstein SL, Naipaul A, Jefferson LS, Loftis LL. Fluid overload is associated with impaired

- oxygenation and morbidity in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13(3):253-8.
143. Tomicic V, Cruces P, Donoso A. Síndrome compartimental del abdomen en el paciente crítico. *Rev Chil Pediatr.* 2006;77(6):557-67.
144. 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(8):1771-6.
145. Flori HR, Church G, Liu KD, Gildengorin G, Matthay MA. Positive fluid balance is associated with higher mortality and prolonged mechanical ventilation in pediatric patients with acute lung injury. *Crit Care Res Pract.* 2011;2011:854142.
146. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, et al. Surviving Sepsis Campaign: Association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Intensive Care Med.* 2014;40(11):1623-33.
147. Donoso A, Arriagada D, Cruces P, Díaz F. Shock séptico en pediatría I: Enfoque actual en el diagnóstico y tratamiento. *Rev Chil Pediatr.* 2013;84(5):484-98.
148. Donoso A, Arriagada D, Cruces P, Díaz F. Shock séptico en pediatría II: Enfoque actual en el diagnóstico y tratamiento. *Rev Chil Pediatr.* 2013;84(6):606-15.
149. Honoré PM, Joannes-Boyau O. High volume hemofiltration (HVHF) in sepsis: A comprehensive review of rationale, clinical applicability, potential indications and recommendations for future research. *Int J Artif Organs.* 2004;27:1077-82.
150. Romero CM, Downey P, Hernández G. High volume hemofiltration in septic shock. *Med Intensiva.* 2010;34(5):345-52.
151. Honoré PM, Joannes-Boyau O, Merson L. The big bang of hemofiltration: The beginning of a new era in the third millennium for extra-corporeal blood purification! *Int J Artif Organs.* 2006;29(7):649-59.
152. Cornejo R, Downey P, Castro R, et al. High-volume hemofiltration as salvage therapy in severe hyperdynamic septic shock. *Intensive Care Med.* 2006;32(5):713-22.
153. Honoré PM, Joannes-Boyau O, Kotulak T. Report of the working party on high volume hemofiltration including definitions and classification. *Proc; 2nd Czech Conference on Critical Care Nephrology; Pardubice, Czech Republic.* 2007.
154. Kellum JA, Bellomo R, Mehta R, Ronco C. Blood purification in non-renal critical illness. *Blood Purif.* 2003;21:6-13.
155. Atan R, Crosbie DC, Bellomo R. Techniques of extracorporeal cytokine removal: A systematic review of human studies. *Ren Fail.* 2013;35(8):1061-70.
156. Ronco C, Tetta C, Mariano F, et al. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: The peak concentration hypothesis. *Artif Organs.* 2003;27:792-801.
157. Honoré P, Matson J. Extracorporeal removal for sepsis: Acting at the tissue level-The beginning of a new era for this treatment modality in septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32(3):892-7, 8.
158. Di Carlo JV, Alexander SR. Hemofiltration for cytokine-driven illnesses: The mediator delivery hypothesis. *Int J Artif Organs.* 2005;28:777-86.
159. Peng Z, Singbartl K, Simon P, et al. Blood purification in sepsis: A new paradigm. *Contrib Nephrol.* 2010;165:322-8.
160. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, et al. Super high flux hemofiltration: A new technique for cytokine removal. *Intensive Care Med.* 2002;28:651-5.
161. Grootendorst AF, van Bommel EF, van Leengoed LA, Nabuurs M, Bouman CS, Groeneveld AB. High volume hemofiltration improves hemodynamics and survival of pigs exposed to gut ischemia and reperfusion. *Shock.* 1994;2:72-8.
162. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, et al. Continuous renal replacement therapy: A worldwide practice survey. The beginning and ending supportive therapy for the kidney (B.E.S.T. kidney) investigators. *Intensive Care Med.* 2007;33:1563-70.
163. Joannes-Boyau O, Honoré PM, Perez P, et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): A multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2013;39(9):1535-46.
164. Cole L, Bellomo R, Journois D, Davenport P, Baldwin I, Tipping P. High-volume haemofiltration in human septic shock. *Intensive Care Med.* 2001;27(6):978-86.
165. Ratanarat R, Brendolan A, Piccinni P, et al. Pulse high-volume haemofiltration for treatment of severe sepsis: Effects on hemodynamics and survival. *Crit Care.* 2005;9(4):R294-302.
166. Ratanarat R, Brendolan A, Ricci Z, et al. Pulse high-volume hemofiltration in critically ill patients: A new approach for patients with septic shock. *Semin Dial.* 2006;19(1):69-74.
167. Churchwell MD, Pasko DA, Btaiche IF, Jain JC, Mueller BA. Trace element removal during in vitro and in vivo continuous haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:2970-7.
168. Bouman CS, van Kan HJ, Koopmans RP, Korevaar JC, Schultz MJ, Vroom MB. Discrepancies between observed and predicted continuous venovenous hemofiltration removal of antimicrobial agents in critically ill patients and the effects on dosing. *Intensive Care Med.* 2006;32:2013-9.
169. Roberts DM, Roberts JA, Roberts MS, et al. Variability of antibiotic concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: A multicentre pharmacokinetic study. *Crit Care Med.* 2012;40:1523-8.
170. Escobar L, Andresen M, Downey P, et al. Population pharmacokinetics and dose simulation of vancomycin in critically ill patients during high-volume haemofiltration. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;44(2):163-7.
171. Journois D, Israel-Biet D, Pouard P, et al. High-volume, zero-balanced hemofiltration to reduce delayed inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Anesthesiology.* 1996;85(5):965-76.
172. Lehner GF, Wiedermann CJ, Joannidis M. High-volume hemofiltration in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *Minerva Anesthesiol.* 2014;80:595-609.
173. ARISE Investigators, ANZICS Clinical Trials Group. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med.* 2014; 371:1496-506.
174. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med.* 2015;372:1301-11.
175. Zhang L, Zhu G, Han L, Fu P. Early goal-directed therapy in the management of severe sepsis or septic shock in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Med.* 2015;13:71.