

Revisión de las nuevas definiciones sobre la sepsis y su aplicación en Pediatría

E. Esteban Torné

UCIP. Responsable SEM pediátrico. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

La sepsis es una causa frecuente de ingreso en UCIs en todo el mundo. En las UCIs pediátricas se estima que hasta el 8% de los ingresos pueden ser debidos a esta causa y que tiene una mortalidad de hasta el 25%⁽¹⁾. En los últimos años se ha descrito un aumento de la incidencia de sepsis y una disminución de su mortalidad. Por un lado, el incremento de incidencia se debe a una mayor supervivencia de pacientes con enfermedades de base, y la mejoría de la mortalidad se atribuye a un diagnóstico precoz y mejor manejo, y sin duda, en gran parte es así. Pero ¿hablamos todos de lo mismo cuando nos referimos a términos como “sepsis, sepsis grave y shock séptico”? Algunos autores han mostrado su preocupación por un “sobrediagnóstico” de sepsis, y por una confusión entre términos como “infección” y “sepsis”, que podrían ser responsables de “parte” del incremento de su incidencia y que comportaría una menor mortalidad en grandes poblaciones. La cuestión es, si todos comparamos el mismo tipo de enfermo cuando lo definimos como séptico.

Según el Diccionario de la Real Academia Española (DRAE), el origen del término “sepsis” proviene del griego σήψις, *sépsis* ‘putrefacción’. En 1904, William Osler, en “*The evolution of modern medicine*” dijo que en la mayoría de casos, los pacientes con sepsis morían más por la respuesta inflamatoria a la infección que por ella misma. En ese momento el Dr Osler ya introdujo el hecho de que para que se produzca una sepsis, a parte de la infección, es necesario que existan factores asociados al huésped.

Hace 26 años, en 1991, en una conferencia de consenso, se definió la sepsis en adultos como infección + 2 o más criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). Si a la sepsis se asocia disfunción orgánica, hablamos de sepsis grave, y shock séptico se define como hipotensión inducida por sepsis a pesar de resucitación adecuada con fluidos⁽²⁾. Estos criterios fueron revisados en 2001⁽³⁾, y si bien se reconocieron deficiencias especialmente por la inespecificidad de los criterios SIRS, no se ofrecieron alternativas novedosas, por lo que se siguieron utilizando. Estas definiciones fueron una aportación importante. Por un lado, permitieron estandarizar tratamientos y crear guías de práctica clínica, y la mortalidad disminuyó. Sin embargo, existían importantes discrepancias epidemiológicas entre poblaciones y series. En 2005, la conferencia de Consenso Barcelona formada por expertos pediátricos dio a conocer las definiciones pediátricas, que adaptaban la filosofía de las de adultos⁽⁴⁾. Hasta la fecha estos criterios han sido los más ampliamente utilizados para definir y clasificar pacientes sepsis en niños.

La utilización de los criterios SIRS ha sido criticada debido a que son poco específicos como para establecer un diagnóstico tan relevante como la sepsis, confiando a la definición de sepsis una alta sensibilidad pero poca especificidad. A su vez, existen pacientes que pueden no tener 2 o más criterios de SIRS y sufrir una infección con fallo orgánico. La aparición de criterios SIRS puede ser una respuesta adecuada del huésped a la infección. A esto se añade el hecho de que los criterios SIRS, tienen unos cut-off arbi-

trarios tanto en niños como en adultos, que han sido puestos en entredicho en ocasiones, aunque no han sido modificados. En resumen, las definiciones de 2001 no modificaron las previas y hasta la fecha, la mayoría de estudios se han realizado con ellas, a pesar de sus puntos débiles.

Algunos autores, como Brown y cols., han comparado discrepancias entre las definiciones de 1991, 2001 y el diagnóstico clínico de los médicos que atendían a estos pacientes. Si bien no hubo diferencias entre los pacientes que según se consideraba que presentaban shock séptico, sí las hubo entre las categorías de sepsis y sepsis grave. Los clínicos diagnosticaban muchos menos casos de sepsis y sepsis grave que cuando se seguían los criterios establecidos⁽⁵⁾. Al contrario, en niños, el grupo de investigadores SPROUT liderado por Weiss y en el que hemos participado varias de las UCIPs españolas, publicó en 2015 un estudio sobre las discrepancias entre las definiciones de sepsis del consenso y las del clínico a pie de cama⁽⁶⁾. En este estudio, se vio que solo el 41,2% de los pacientes que cumplían criterios por Consenso habrían sido identificados por el clínico como sépticos. En general, el clínico identificaba más pacientes sépticos de los que luego cumplían los criterios de consenso. Solo el 69% de los que se habían identificado habrían sido incluidos en un trial si se hubieran tenido en cuenta los criterios de Goldstein y cols.⁽⁴⁾.

Recientemente, se han publicado las que se han llamado definiciones Sepsis-3⁽⁷⁾. Se le ha añadido el número 3 para denotar que es la tercera revisión a las definiciones conocidas. El cambio conceptual de lo que conocemos como “sepsis” es el siguiente: si hasta la fecha, la sepsis era la respuesta inflamatoria del huésped a la infección, ahora se define sepsis como la *disfunción orgánica* que aparece por la respuesta inflamatoria a una infección. Este cambio enfatiza el concepto de “disfunción orgánica” que debe estar asociado al diagnóstico de sepsis, y que ha marcado las diferencias en las herramientas diagnósticas. Este consenso se ha realizado estudiando grandes bases de datos de pacientes, y este es uno de los puntos fuertes que le confiere la comunidad científica. Uno de los cambios sustanciales es que el concepto “sepsis grave” como definición desaparece. Lo que según criterios de 1991-2001 era “sepsis” ahora es “infección”, y lo que hasta ahora era “sepsis grave” pasa a ser “sepsis”. No se modifica el significado del concepto shock séptico que se mantiene aunque con algún cambio en su definición.

Las definiciones Sepsis-3 pretenden simplificar el diagnóstico y detectar de forma más rápida al paciente con fallo de órgano, y por lo tanto, con más riesgo de morir, lo que permitirá el tratamiento más rápido posible, que sigue siendo la filosofía de tratamiento óptimo. Se analizaron datos de 148907 pacientes con infección y se comparó el riesgo de morir utilizando las definiciones de 1991 basadas en SIRS y las definiciones de Sepsis-3 basadas en la disfunción orgánica medida por SOFA. La disfunción orgánica se puede medir como un cambio agudo en ≥ 2 puntos en el SOFA score debido a una infección. Estos pacientes tendrían un riesgo de muerte de aproximadamente 10% y deben beneficiarse de un diagnóstico y tratamiento precoz. Se puede asumir un SOFA inicial de 0 en aquellos pacientes en que no se haya determinado disfunción orgánica previa.

En resumen:

Sepsis = infección + Cambio en SOFA ≥ 2

Para definir SOFA en un paciente es preciso que tengamos determinación analítica de este, y puede ser una herramienta no óptima fuera de la UCI. Por este motivo se propone el uso del quick SOFA especialmente para identificar de forma rápida fuera de la UCI.

Sepsis = infección + qSOFA ≥ 2

donde qSOFA:

- Alteración mental 1 punto
- Frecuencia respiratoria ≥ 22 por minuto 1 punto
- Tensión arterial sistólica ≤ 100 mmHg 1 punto

El SOFA ≥ 2 tendría una mayor valor predictivo que el qSOFA en la UCI, sobre todo debido a que en esta unidad, el tratamiento de soporte podría falsear las cifras de qSOFA (soporte respiratorio, inotrópico...), mientras que el qSOFA se propone como una herramienta fácil a pie de cama especialmente fuera de la UCI para identificar los pacientes con mayor riesgo de morir.

Por lo que respecta a shock séptico, se define como aquellos pacientes con sepsis en los que a pesar de haberse realizado una adecuada resucitación con volumen, requieren vasopresores para mantener TAM ≥ 65 y tienen un láctico en suero ≥ 2 mmol/L (18 mg/dl). Con estos criterios, la mortalidad de este grupo excede el 40%.

Las nuevas definiciones han sido validadas en algunos estudios en población adulta⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Estas definiciones Sepsis-3 tienen algunos puntos débiles que han sido subrayados por algunos autores. ¿Cómo podemos distinguir la disfunción orgánica debida a motivos inmunológicos de la debida a otros factores? Los criterios SIRS son poco específicos sin duda, pero lo son más los criterios de disfunción orgánica? Las definiciones Sepsis-3 son una gran herramienta pronóstica y predice mortalidad, pero es una buena herramienta de diagnóstico *precoz*? ¿Es mejor apostar por mayor especificidad y menor sensibilidad? ¿Es mejor mayor sensibilidad aunque sea a costa de menor especificidad? Algunas de estas consideraciones están siendo debatidas actualmente en foros de expertos.

En realidad, los criterios diagnósticos cambian, pero el paciente con sepsis no, sigue siendo el mismo. No disponemos de un biomarcador específico hasta la fecha que nos permita estratificarlo en todos los estadios de la enfermedad, tal vez en el futuro un panel de diferentes bioamarcadores podrá ser clave. Las definiciones Sepsis-3 nacieron con la intención de que no existan Sepsis-4, Sepsis-5... pero en los próximos años veremos su utilidad y puede que se redefinan en algún nuevo consenso.

Por lo que respecta al paciente pediátrico, ¿Qué influencia pueden tener las definiciones Sepsis-3? Hasta la fecha, los expertos no se han pronunciado respecto a la clasificación pediátrica, del mismo modo que no se han publicado todavía las últimas guías de la SSC pediátricas.

Es de suponer que la inclusión del concepto de disfunción orgánica en la definición de sepsis será compartido por la comunidad de pediatras,

puesto que el término sepsis es igual para niños y adultos, lo que cambian son los criterios diagnósticos. Incluso, la desaparición del concepto de "sepsis grave" con el que algunos ya no nos sentimos especialmente cómodos. El score SOFA no ha sido diseñado para utilizarlo en niños, aunque se ha recogido y utilizado en numerosos estudios como marcador de disfunción orgánica en sepsis a falta de un score propio para tal fin. ¿Podría utilizarse PELOD. PMODS...aunque no se hayan diseñado para análisis de pacientes sépticos? ¿Es práctico realizar una secuenciación de escores? ¿Puede ello retrasar el tratamiento? Y por último, ¿Podría ser una adaptación de qSOFA útil en urgencias? Probablemente haría falta hacer un análisis de megadatos como se hizo para diseñar el qSOFA en adultos para discernir qué 3 ítems tienen más peso en conferir mortalidad a los niños con sepsis.

Para concluir, recordemos lo más importante y que es la verdadera dificultad del clínico ante el reto de abordaje de la sepsis. Como recogió Maquiavelo en "El príncipe", la sepsis al principio es fácil de curar pero difícil de diagnosticar, y con el paso del tiempo, si no se ha tratado, es fácil de detectar pero difícil de curar". Y en eso estamos seis siglos más tarde.

BIBLIOGRAFÍA

1. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 191: 1147-57.
2. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest.* 1992; 101: 1644-55.
3. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003; 31: 1250-6.
4. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6: 2-8.
5. Brown T, Ghelani-Allen A, Yeung D, et al. Comparative effectiveness of physician diagnosis and guideline definitions in identifying sepsis patients in the emergency department. *J Crit Care.* 2015; 30: 71-7.
6. Weiss SL, Fitzgerald JC, Maffei FA, et al. Discordant identification of pediatric severe sepsis by research and clinical definitions in the SPROUT international point prevalence study. *Crit Care.* 2015; 19: 325.
7. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315: 801-10.
8. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, et al. Prognostic accuracy of Sepsis-3 criteria for in-hospital mortality among patients with suspected infection presenting to the Emergency Department. *JAMA.* 2017; 317: 301-8.
9. Van Laer M, Claessens YE, Avondo A, et al. Sepsis clinical criteria in emergency department patients admitted to an Intensive Care Unit: An external validation study of quick sequential organ failure assessment. *J Emerg Med.* 2016. doi: 10.1016/j.jemermed.2016.10.012. [En prensa]
10. April MD, Aguirre J, Tannenbaum LI, et al. Validation of the new Sepsis-3 definitions: proposal for improvement in early risk identification. *Clin Microbiol Infect.* 2017; 23: 104-9.

¿Debemos adoptar nuevas recomendaciones en el manejo actual de la sepsis?

J.C. de Carlos Vicente

Jefe Clínico de UCI de Pediatría. Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca.

INTRODUCCIÓN

La incidencia, morbilidad, mortalidad y costes 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. Su pronóstico es, además, tiempo dependiente, por lo que una rápida identificación y un tratamiento precoz y adecuado pueden disminuir tanto su mortalidad como sus secuelas.

En este contexto se inició en el año 2002 la campaña “Sobrevivir a la Sepsis” (SSC) [<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. 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, revisadas en el año 2008, 2012 y que han sido actualizadas para los pacientes adultos en el año 2016 (Rhodes A, y cols., 2017). Además de las recomendaciones generales, en las anteriores guías, existía un apartado específico que recogía las peculiaridades de la sepsis en pediatría. Sin embargo, los promotores de la campaña han optado por crear un Grupo de trabajo pediátrico independiente del de adultos y separar las recomendaciones pediátricas, reconociendo su especificidad, que no es solo una extrapolación o una particularización de las recomendaciones del adulto, por lo que en las recientemente publicadas recomendaciones de la SSC de 2016 no se hace referencia a las recomendaciones pediátricas. Así pues, en el momento actual, tenemos las recomendaciones pediátricas del año 2012, las nuevas definiciones de 2016, y las nuevas recomendaciones del Adulto de 2016, y mientras estamos a la espera de las nuevas recomendaciones pediátricas, nos planteamos si en los últimos años hay nuevas evidencias que nos puedan hacer cambiar las recomendaciones previas. Para responderlo hemos revisado tanto las nuevas definiciones y recomendaciones de adultos, como las publicaciones específicamente pediátricas.

Un aspecto importante de la SSC es influir en la práctica clínica real de manejo de estos pacientes, para trasladar a la aplicación clínica a pie de cama, las evidencias y recomendaciones actuales existentes, contribuyendo a minimizar esa separación existente entre las recomendaciones y la práctica asistencial, que es una de las mayores preocupaciones en los proyectos de mejora de la calidad asistencial.

Por ello en la SSC se plantearon concretar las evidencias en unos paquetes de medidas simples, para implementar en el manejo de la sepsis unas medidas sencillas, sistematizadas, medibles y evaluables para

lograr tener un impacto real sobre el pronóstico de la sepsis y poderlo medir. En este sentido varios proyectos de intervención y educacionales, especialmente aquéllos con intervenciones múltiples, han demostrado que se puede mejorar la práctica asistencial, mejorando la precocidad y el cumplimiento de las medidas planteadas, y que esta mejora puede traducirse en un mejor pronóstico del paciente (medido en disminución de la mortalidad, de la morbilidad, de las estancias en UCI u hospitalarias y de los costes). Aunque esta mejora en el cumplimiento de las medidas planteadas, no se ha asociado, en todos los estudios, a una disminución de la mortalidad (un end-point fundamental, objetivo de muchos estudios en adultos), algo especialmente difícil de demostrar en los estudios pediátricos con muestras pequeñas y una mortalidad global más baja.

Por otra parte los resultados de la implementación y mejora del cumplimiento de un conjunto de medidas a lo largo del tiempo, dificulta el poder atribuir los resultados a ninguna medida específica, con lo que la evidencia sobre la eficacia de cada una de las medidas propuestas en muchas ocasiones es débil.

Además debemos tener en cuenta que los pacientes sépticos son un grupo de pacientes muy heterogéneos, con infecciones desencadenantes muy diferentes, con distinta afectación de base o comorbilidades, con distinta gravedad y afectación multiorgánica, con distinta disregulación en su respuesta inflamatoria y diferente susceptibilidad y respuesta genética, por lo que la aplicación de unas medidas homogéneas puede no ser lo más adecuado para todos los pacientes y siempre debemos individualizar la terapia y modificarla, si es necesario, revalorando de forma continua a nuestros pacientes.

Un aspecto que puede ser relevante en un futuro próximo es el estudio de la susceptibilidad/protección genética a tener infecciones o sepsis, algo que nos puede permitir estratificar el riesgo de los pacientes con sepsis e individualizar tanto las medidas preventivas como de tratamiento. Así, en algunas infecciones como en la Enfermedad Meningocócica Invasiva, ya se conocen algunas susceptibilidades asociadas a determinantes del Factor H del complemento.

EPIDEMIOLOGÍA

En la infancia no existen suficientes estudios epidemiológicos bien diseñados como para saber realmente lo que supone en nuestro medio, los estudios son muy heterogéneos, con diferentes definiciones, criterios de inclusión, población y medio estudiado. Aunque se ha encontrado una incidencia de 56-80 sepsis/100.000 niños, incidencia que es mucho más alta en menores de 1 año (500-900/100.000), disminuyendo posteriormente (20/100.000). Así, en los estudios que los incluye, los pacientes neonatales suponen más de un 33% del total y los menores de 1 año entre un 48-66%.

Como sucede en adultos también la incidencia parece estar aumentando en los pacientes ingresados tanto en el hospital (3,7% en 2004 a 4,4% en 2012, Balamuth F y cols., 2014), como en UCIP (6,2% en

2004 a 7,7% en 2012, Ruth A y cols., 2014), en relación con el aumento de la supervivencia de recién nacidos de muy bajo peso y de niños con enfermedades crónicas. Además el panorama de la sepsis está cambiando en nuestro medio, disminuyendo las sepsis extrahospitalarias en pacientes sanos, producidas por microorganismos incluidos en el calendario oficial de vacunación y aumentando en pacientes con enfermedad de base o inmunocomprometidos (en UCIP de 64,9% en 2004 a 76,5% en 2012, Ruth A y cols., 2014).

Si nos referimos a los pacientes ingresados un UCI pediátrica aproximadamente un 7,7%-23% tienen sepsis (sepsis grave en 8,2% en estudio SPROUT, Weiss S y cols., 2015).

La mortalidad por sepsis en pediatría está actualmente en torno a un 5-10% (16,9%-6,8%), y según diversos estudios ha disminuido en los últimos años (10,6% en 2004 a 6,8% en 2012, Balamuth F y cols., 2014), siendo mayor en los niños con enfermedad de base (15,8% vs 10,4%, Ruth A y cols., 2014), especialmente con patología hematológica o cardiovascular (20-22,4%). Si nos referimos a Sepsis severa o Shock séptico la mortalidad es mayor (10-30%), aunque también ha disminuido tanto la mortalidad hospitalaria (27,8 vs 16,9%) como en UCIP (18,9% en 2004 a 12% en 2012, Ruth A y cols., 2014). En los estudios realizados en España sepsis severa se observa una incidencia y mortalidad similar (13,8%-11,7% mortalidad en UCI, 15,5%-12,9% hospitalaria, Esteban E, y cols., 2017; Vila D y cols., 2014).

DEFINICIONES

En las nuevas Guías de adultos de la SSC se adoptan las nuevas definiciones de sepsis, Sepsis-3 (Singer M y cols., 2016), basadas en los análisis de las bases de datos y en el consenso de expertos, aunque los estudios a partir de los cuales se elaboran las recomendaciones se refieren a las anteriores definiciones (1991, 2001). En las nuevas definiciones destaca la desaparición del concepto de sepsis grave (pasa a ser simplemente sepsis) y el del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS), y aparecen como criterios a considerar en la disfunción orgánica que define a la sepsis los scores pronósticos, en el caso de los adultos el SOFA (*Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score*) y su versión abreviada el QuickSOFA (qSOFA) para aplicarlo de forma sencilla al lado del paciente. En el documento se propone que las definiciones pediátricas sean similares a las de adultos adaptadas a la edad pediátrica y sus características. Los aspectos de la aplicabilidad de las nuevas definiciones en pediatría son revisados por E. Esteban en este número.

RECOMENDACIONES

Vamos a revisar las nuevas recomendaciones de adultos de la SSC del año 2016, matizando los aspectos diferenciales pediátricos, así como los estudios pediátricos más relevantes desde las anteriores recomendaciones pediátricas de la SSC de 2012.

Procesos de mejora del cumplimiento

Se recomienda el desarrollo de programas proactivos de mejora, educaciones y de implementación de cambios en los procesos, en la detección precoz de la sepsis y el cumplimiento de los paquetes de medidas, que han demostrado una disminución de morbimortalidad de la sepsis, en múltiples estudios observacionales y metaanálisis (Damiani y cols., 2016), por lo que se recomienda su implementación en las organizaciones sanitarias.

Resucitación inicial

Uno de los cambios más importantes en las nuevas guías de 2016, es que ya no se recomiendan los objetivos hemodinámicos, como la Presión Venosa Central (PVC) o Saturación Venosa O₂ > 70%, como objetivos iniciales, que aparecían en las recomendaciones previas. Fundamentalmente 3 ensayos clínicos en adultos (ARISE, ProMISE y ProCESS), no han podido demostrar su beneficio sobre el tratamiento no dirigido por esos objetivos hemodinámicos, lo que probablemente también refleja la incorporación de las recomendaciones de la campaña en los cuidados habituales de los pacientes sépticos. El tratamiento

dirigido con esos objetivos (Saturación venosa O₂ y PVC), en dichos ensayos clínicos en pacientes sépticos adultos en urgencias, aumenta la cantidad de líquidos administrados, el uso de hemoderivados, el uso de drogas vasoactivas, el uso de Dobutamina, el ingreso en UCI y los costes sin que se observe un impacto sobre la mortalidad en pacientes adultos. Aunque algunos trabajos previos guiados por esos objetivos tanto en adultos (como el trabajo inicial de Rivers y cols., 2001), como en niños (De Oliveira y cols., 2008), demostraron su utilidad en la reanimación inicial, los ensayos clínicos más recientes en adultos no demuestran que aporten claras ventajas como guía terapéutica en el momento actual. Aunque las revisiones sistemáticas y metaanálisis posteriores reflejan resultados dispares acerca de su utilidad, más que cuestionar el uso de una terapia estructurada dirigida a unos objetivos clínicos se cuestiona el uso de esas medidas concretas, como la PVC o la Sat. O₂, como objetivos concretos.

En Adultos la SSC-2016 sigue recomendando una resucitación inicial de 30 ml/kg de cristaloides en las 3 primeras horas, y luego guiarla por la valoración del paciente, tanto clínica, como hemodinámica. En esa revaloración son fundamentales las variables clínicas, como la frecuencia cardiaca, tensión arterial, frecuencia respiratoria, diuresis, saturación arterial de oxígeno o temperatura) y se menciona explícitamente la utilidad de la ecocardiografía a pie de cama. No se recomienda de forma aislada el uso como guía de la PVC, o la saturación venosa de O₂, y se recomienda utilizar como guía de la resucitación con fluidos parámetros hemodinámicos dinámicos, más que estáticos (como los cambios durante la elevación pasiva piernas, o expansión de volumen o durante la ventilación mecánica, la variación pulso sistólico o el volumen sistólico). El objetivo de MAP en adultos se pone inicialmente en 65 mmHg cuando se requieren vasopresores (ACCM-PALS-2007, recomienda 55 mmHg en recién nacido, 60 mmHg en < 1 año y 65 mmHg en > 1 año, Bierkeley y cols., 2009).

Las recomendaciones pediátricas (SSC y ACCM-PALS) recomiendan una expansión inicial de 20 ml/kg, hasta 60 ml/kg o más, para alcanzar los objetivos a no ser que aparezcan signos de sobrecarga de volumen. Aunque algunos estudios pediátricos han mostrado una disminución de la mortalidad asociada a una expansión de volumen inicial precoz en la sepsis siguiendo las indicaciones ACCM-PALS, los resultados del ensayo clínico FEAST publicado en 2011 por Maitland y cols., en el que los pacientes con expansión de volumen presentan una mayor mortalidad, ha puesto de manifiesto, a pesar de sus limitaciones, la falta de evidencia de la expansión de volumen en los pacientes sépticos pediátricos, sus riesgos y la necesidad de ensayos clínicos adecuados. En cuanto a las limitaciones de este ensayo clínico, que ha generado mucha polémica en la literatura (especialmente en cuanto a su aplicabilidad en áreas de mayores recursos económicos como la nuestra), es de destacar que este ensayo clínico fue realizado en África, en áreas con alta prevalencia de anemia severa y malaria, en un área de pocos recursos sin acceso a soporte ventilatorio y vasoactivo y que, además, a todos los niños con hipotensión arterial se les expandió con volumen. Hasta que haya otras evidencias disponibles la expansión de volumen inicial, puede seguirse recomendando, pero debe hacerse de forma más prudente, adaptándose al paciente y revalorando de forma continua su repercusión en él, su respuesta hemodinámica, y los síntomas y signos que pueden indicarnos la presencia de sobrecarga de volumen o su progresión. No podemos olvidar que la sobrecarga de volumen que está asociada a una mayor morbimortalidad, tanto en niños como en adultos en diversos escenarios clínicos, incluida la sepsis.

Aunque sin tanto énfasis como en las anteriores recomendaciones, ya que el lactato no es solo un marcador de hipoperfusión tisular, se sugiere también usar su disminución como guía de la resucitación inicial. Su valor, su evolución y/o su aclaramiento se correlacionan con el pronóstico tanto en adultos, como en niños, aunque en éstos la hiperlactacidemia parece ser menos común. En todo caso un ácido láctico normal no indica ni perfusión tisular adecuada, ni marca el final de las medidas de resucitación, si los otros parámetros clínicos sugieren una perfusión inadecuada.

Diagnóstico microbiológico

Se sigue recomendando la extracción de cultivos (hemocultivos y otros cultivos en función de la sospecha diagnóstica) previa a la administración de antibiótico (AB), siempre que no retrase de forma significativa el inicio del tratamiento AB. El uso de técnicas de diagnóstico microbiológico rápido aunque es prometedor, no está suficientemente validado como para recomendarlo sin su confirmación posterior mediante el cultivo.

Tratamiento antibiótico

Las nuevas guías SSC-2016 hacen especial incapié en diversos aspectos del tratamiento antibiótico (AB) que vamos a repasar:

El inicio de un tratamiento AB apropiado y adecuado en la primera hora de la detección de la sepsis se asocia a una menor morbimortalidad. Algo demostrado en diversos trabajos tanto en adultos como en niños. Ello significa no retrasar el inicio del AB ni por la evaluación diagnóstica, ni por la falta de acceso vascular (aquí la vía intraósea puede jugar un papel), ni por retrasos en la prescripción, preparación o administración del mismo.

Otro aspecto crucial, que se debe individualizar, es una selección de una antibioticoterapia apropiada que cubra los gérmenes más probables en el paciente. Para ello hay que tener en cuenta múltiples aspectos del medio, del paciente y de la infección: el medio (comunitaria, intrahospitalaria, UCI, etc.), los gérmenes prevalentes en ese medio y sus resistencias, la edad, el foco de la infección, las enfermedades subyacentes del paciente o comorbilidades, su estado de inmunocompromiso (ej. neutropenia), la existencia de procedimientos invasivos o los factores de riesgo existentes para una infección/colonización por gérmenes multirresistentes (MR). Por todo ello puede ser necesario en los pacientes graves utilizar AB de amplio espectro, con uno o varios antibióticos, si es necesario para cubrir los gérmenes probables, evitando el riesgo de una elección inapropiada, que se asocia a una mayor morbimortalidad. Posteriormente es fundamental, en función de la respuesta clínica y de los resultados de los cultivos o antibiograma realizar una reducción del espectro o una desescalada para minimizar los riesgos asociados a la selección de gérmenes resistentes, infecciones secundarias asociadas al uso de antibióticos (*Clostridium difficile*, *Candida*, gérmenes MR), los efectos secundarios de los propios antibióticos y los costes de una utilización prolongada de una AB de amplio espectro. Se recomienda considerar diariamente la desescalada.

El tratamiento antibiótico combinado (uso de varios AB para acelerar la eficacia del tratamiento frente al germen sospechado/detectado), solo parece estar justificado en los pacientes más graves, en situaciones de shock séptico o en determinadas infecciones (ej. shock tóxico por estafilococo con penicilina y clindamicina).

La consideración de los aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos (pK/pD) es fundamental para lograr una dosificación adecuada que evite tener concentraciones subóptimas/tóxicas de los AB empleados (sistémicas y en el foco de la infección), en función de las características del propio AB y del paciente. Sin embargo es algo difícil de predecir dada la gran variabilidad de los factores que intervienen en los niveles de medicación alcanzados por los pacientes críticos: gasto cardiaco, estado hipo/hiperdinámico, aumento del espacio extracelular con aumento volumen de distribución a fármacos, hipoalbuminemia con disminución de AB ligado a albúmina, disfunción hepática o renal, etc. Lo ideal sería tener una monitorización amplia de antimicrobianos, más allá de los habitualmente disponibles (aminoglucósidos, vancomicina).

Hay que considerar las características de cada familia de AB, así la eficacia de los aminoglucósidos y las fluoquinolonas depende del pico de concentración (Pico/CMI) haciendo adecuada su administración cada 24 horas en el caso de los aminoglucósidos. La vancomicina requiere niveles elevados (15-20 mg/dl) requiriendo dosis de carga y administración extendida, algo que les ocurre también a los Beta lactámicos cuyo efecto depende del tiempo en el que la concentración del fármaco permanece por encima de la CMI ($T > MIC$), que debe ser como mínimo $> 60\%$.

En cuanto a la duración del tratamiento de 7 a 10 días es una duración adecuada para la mayoría de los pacientes. Para pacientes con foco drenado (sepsis origen abdominal) pueden usarse periodos de tratamiento

más cortos (5-3 días). Por el contrario pacientes con evolución clínica más lenta, inmunocomprometidos o sin foco drenado pueden necesitar tratamientos más prolongados. Esto también ocurre con algunos gérmenes como *S. aureus*, hongos o virus (Herpes, CMV), o con algunos tipos de infección como abscesos no drenados, osteomielitis o endocarditis. El uso de un marcador como la procalcitonina puede ayudar junto a los parámetros clínicos a decidir cuándo se suspende el tratamiento AB.

Control del foco

El control del foco debe realizarse en cuanto sea posible, estableciendo que no sea más de 6-12 horas, no esperando a la estabilización del paciente que puede no ser adecuada hasta el control apropiado del foco. Preferentemente de la forma menos invasiva posible si ésta es suficientemente eficaz, valorando riesgos, y posibilidades de éxito, así como tiempo en estar disponible o la experiencia. El abordaje quirúrgico se reserva cuando el resto de técnicas no son adecuadas, no están disponibles o cuando la duda diagnóstica exige una exploración quirúrgica. El control del foco incluye la retirada de dispositivos intravasculares que puedan ser el foco del mismo, tras obtener una vía alternativa.

Fluidoterapia

Por tanto tras la resucitación y estabilización inicial la expansión con volumen debe ser más cautelosa, inicialmente con cristaloides sin que las soluciones balanceadas hayan demostrado suficientemente su beneficio sobre el cloruro sódico, aunque se debe de tratar de evitar la hipercloremia. El beneficio del uso de seroalbúmina frente a cristaloides no está suficientemente demostrado (no se han encontrado diferencias significativas ensayos clínicos SAFE, ALBIOS o CRISTAL, ni en las revisiones sistemáticas o en los metanálisis realizados), aunque puede ser considerado cuando gran cantidad de cristaloides es necesaria. Los almidones no se recomiendan al producir más morbimortalidad y fallo renal y las gelatinas no han demostrado su beneficio frente a los cristaloides. Tampoco en pediatría se ha demostrado la ventaja de ningún tipo de expansor de volumen sobre otro.

Tanto en adultos como en niños, que la sobrecarga de volumen, especialmente cuando $> 10\%$ peso, está asociada a una mayor morbimortalidad, en diversos escenarios clínicos, incluida la sepsis. Al menos tras la resucitación inicial la administración de líquidos debe ser prudente, pudiendo ser necesario la utilización de diuréticos o de técnicas de depuración extrarrenal para evitar un balance positivo que puede ser perjudicial.

Medicaciones vasoactivas

En la SSC-16 se sigue recomendando el uso de noradrenalina (NA) como vasoconstrictor de primera elección en la sepsis, que en diversos ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metanálisis ha demostrado reducir la mortalidad y las arritmias cuando se compara con dopamina. La dopamina puede ser útil en pacientes con bradicardia y bajo riesgo de arritmias. La vasopresina (o su análogo la terlipresina) y la adrenalina no han demostrado superioridad sobre noradrenalina, pero pueden ser añadidas para alcanzar los objetivos clínicos o de MAP, o para disminuir la dosis de NA. Si se emplea vasopresina se sugiere usarla hasta una dosis máxima de 0,03 u/min, dosis a partir de las cuales se incrementan sus efectos adversos. En pacientes con sepsis y disfunción miocárdica se sugiere el uso de Dobutamina para pacientes con hipoperfusión tisular y bajo gasto cardiaco a pesar de expansión adecuada de volumen y uso de vasopresores. Ni los inhibidores de la fosfodiesterasa II como milrinona, ni el levosimendan han demostrado ventajas sobre la dobutamina en pacientes sépticos. El vasopresor debe ser titulado para alcanzar los objetivos de perfusión, mantener la MAP en los objetivos, y evitar las arritmias. Se recomienda la monitorización invasiva de la TA por su mayor fiabilidad en estas situaciones y permitir la valoración latido a latido, preferentemente mediante canalización de arteria radial cuando se usan drogas vasoactivas, y su retirada cuando la monitorización continua ya no sea necesaria.

A diferencia de las recomendaciones en adultos en pediatría las guías de 2012 y ACCM-PALS, recomendaban dopamina para el shock refractario a fluidos, y para los casos refractarios a dopamina se recomendaba noradrenalina si el shock es caliente y adrenalina en el shock frío. Un ensayo clínico en un centro pediátrico en niños con sepsis refractaria a fluidos (Ventura y cols., 2016) mostraba una disminución de mortalidad con el empleo en la resuscitación inicial de adrenalina frente a dopamina (7% vs 20,6%), aunque es cuestionable si las dosis de ambas ramas eran equivalentes. Otro estudio reciente (Ramaswamy y cols., 2016) muestra una reversión del shock más precoz en los pacientes tratados con adrenalina y menos disfunción multiorgánica que con los tratados con dopamina, aunque no llega a demostrar una disminución en la mortalidad. Dichos estudios pueden poner en primera línea de tratamiento la adrenalina (frente a la anterior recomendación de dopamina) en las recomendaciones pediátricas, aunque se necesiten más estudios para dar una mayor validez externa a estos resultados.

Corticoides

En cuanto al uso de otras terapias los corticoides en bajas dosis han mostrado resultados contradictorios en diversos ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis, por lo que solo se puede sugerir su uso si no se alcanza la estabilidad hemodinámica a pesar de una adecuada expansión de volumen y el uso de drogas vasoactivas, en este caso se emplearía en adultos hidrocortisona a 200 mg/día. Se disminuirá cuando los vasopresores no sean necesarios. No hay nuevos estudios específicamente pediátricos que aporten nuevas evidencias que hagan modificar las recomendaciones previas (50 mg /m² hidrocortisona en shock resistente a catecolaminas o sospecha de insuficiencia adrenal).

Hemoderivados

En cuanto a la recomendación sobre hemoderivados son similares a las de las recomendaciones previas, transfusión de concentrado hematíes si Hb < 7 g/dl si no hay hipoxemia severa, hemorragia aguda o isquemia miocárdica; no se ha demostrado beneficio transfundiendo con Hb < 7 g/dl frente Hb 9 g/dl o 10 g/dl en pacientes sépticos. El uso de plasma fresco congelado queda restringido a coagulopatías con sangrado o procedimientos invasivos siguiendo las recomendaciones de expertos. Y la transfusión de plaquetas se recomienda si plaquetas < 10.000/mm³ sin sangrado, 20.00/mm³ si existe riesgo de sangrado o para mantener > 50.000 ante sangrado activo, procedimientos invasivos o intervenciones, siguiendo las recomendaciones de transfusión de plaquetas en las situaciones de trombopenia (no específicamente en la sepsis). En pediatría tampoco hemos encontrado nuevas evidencias que modifiquen dichas recomendaciones.

Inmunoglobulinas

La SSC-2016 concluye que no se ha demostrado su utilidad de forma clara el beneficio de administrar inmunoglobulinas en pacientes adultos con sepsis, aunque hay diversos estudios con resultados dispares, por lo que se necesitan nuevas evidencias para recomendarlas. En la población pediátrica con más estudios realizados, los neonatos, una reciente revisión de la Cochrane (Ohlsson A, 2015), concluye que no hay evidencia de su utilidad en neonatos con infección sospechada o probada, ni de la Inmunoglobulina G, ni de los preparados enriquecidos con Inmunoglobulina M. Sí estaría indicada en algunos casos concretos, como en el shock tóxico o ante sospecha o confirmación de inmunodeficiencia.

Técnicas de purificación sanguíneas

Según las recomendaciones SSC-2016 no se puede recomendar tampoco las técnicas de purificación sanguínea (hemofiltración de alto volumen, hemoadsorción o hemoperfusión, hemoadsorción con polimixina B, plasmaféresis o plasmafiltración) por no haber demostrado suficientemente su utilidad, precisando nuevas evidencias para recomendarlas.

En pediatría una posible indicación de plasmaféresis podría ser la Trombocitopenia asociada a Fallo Multiorgánico (TAMOF) asociada a deficiencia de ADAMS-13, como recogen algunos pequeños estudios.

Oxigenación de Membrana Extracorpórea (ECMO)

No se han realizado recomendaciones sobre soporte con ECMO en la SSC-2016 en adultos. En pediatría los estudios sugieren que puede ser útil en casos de shock séptico refractario y fallo respiratorio refractario asociado a sepsis, tal y como recogen las recomendaciones pediátricas de SSC-2012.

Anticoagulantes

Las sustancias anticoagulantes como Antitrombina III, heparina, o trombomodulina tampoco han demostrado suficientemente que supongan ningún beneficio. La Proteína C activada ya fue retirada del mercado por su ausencia de efectividad y aumento de hemorragias graves.

Soporte respiratorio

En cuanto a las recomendaciones sobre ventilación mecánica en el SDRA asociado a sepsis son básicamente similares a las recomendaciones previas: uso de volúmenes tidal bajos (6 ml/kg), Peep elevadas, maniobras de reclutamiento, mantener presiones meseta ≤ 30 cm de agua. Se recomienda la posición de prono si PaO₂/FiO₂ < 150 mmHg (frente a 100 mmHg en recomendaciones previas). Y se desaconseja el uso de la ventilación de alta frecuencia, basado en diversos estudios tanto en adultos como en niños. Uso de relajantes neuromusculares < 48 h. si PaO₂/FiO₂ < 150 mmHg. Fluidoterapia restrictiva ante la ausencia de hipoperfusión. Cabecero elevado 30-45° para prevenir la neumonía asociada a ventilación mecánica. Y uso de ensayos de respiración espontánea y protocolos de destete para favorecer la retirada de la ventilación mecánica. Otras medidas complementarias que se recomiendan es evitar el exceso de sedoanalgesia que conduce a un aumento de los días de VM y de la estancia, aunque no está claro cuál es la mejor estrategia.

No se pueden hacer recomendaciones sobre el uso de VNI u oxigenoterapia de alto flujo en pacientes hipoxémicos con sepsis, aunque pueden suponer un beneficio en estadios precoces de SDRA.

Control de la glucemia

En cuanto a la glucemia la SSC-2016 recomienda iniciar el control protocolizado con perfusión de insulina si presenta 2 glucemias consecutivas > 180 mg/dl con el objetivo de glucemia ≤ 180 mg/dl. Tras inicio perfusión insulina se recomienda control glucemia cada 1-2 horas hasta estabilización y luego cada 4 horas, preferentemente a través de glucemia arterial si el paciente tiene catéter arterial. No se recomienda el control más intensivo de glucemia porque no ha demostrado que mejore pronóstico y provoca más episodios de hipoglucemia. En pediatría un reciente ensayo clínico multicéntrico en pacientes de UCI pediátrica, no específicamente sépticos, comparando un control estricto de glucemia frente control convencional llega a las mismas conclusiones (Macrae D, y cols. 2014). No existe un protocolo de dosificación de insulina aceptado de forma unánime, aunque se han propuestos protocolos automatizados.

Las glucemias capilares se han demostrado inexactas, y no reflejan fielmente los valores plasmáticos, por lo que se recomienda interpretarlas con precaución comparándolas con aquéllas, y si existe una vía arterial se recomiendan analizar mejor la glucemia arterial, porque su exactitud con glucómetros a pie de cama es mayor.

Terapias de remplazo renal

En cuanto a las terapias de remplazo renal las terapias continuas, o de alto volumen no han demostrado su ventaja sobre las intermitentes o de volumen de recambio estándar, ambas se recomiendan en situaciones de insuficiencia renal. Además las terapias continua puede ser útil mejorar el manejo de líquidos evitando la sobrecarga hídrica, que como hemos referido, se asocia a un peor pronóstico tanto en adultos como en niños.

Bicarbonato

El uso de bicarbonato se sigue recomendando solo para pacientes con pH ≤ 7,15.

Profilaxis del tromboembolismo venoso

En cuanto a la profilaxis del tromboembolismo venoso en adultos se recomienda, como al resto de pacientes críticos, preferentemente con HBPM que parece asociarse a una menor incidencia de trombosis venosa, de tromboembolismo pulmonar y de sangrado, teniendo un menor coste. La profilaxis combinada (farmacológica y mecánica), puede ser más eficaz que la farmacológica sola en pacientes de alto riesgo de TVP. Si el uso de profilaxis farmacológica está contraindicada (grave riesgo de sangrado con trombocitopenia, coagulopatía, sangrado activo o sangrado intracranial reciente) se recomienda el uso de los dispositivos mecánicos, especialmente la compresión intermitente neumática.

Profilaxis úlceras gastroduodenales por estrés

Se recomienda la profilaxis de las úlceras de estrés en todos los pacientes de riesgo tanto con inhibidores de la bomba de protones (ej. omeprazol), como con fármacos anti-H2 (ej. ranitidina). Los inhibidores de la bomba de protones parecen ser más eficaces que los anti-H2 en la profilaxis del úlcus, pero pueden tener más riesgo de neumonías o infecciones por *C. difficile*, por lo que no hay recomendación preferente de ninguno de ellos (en 2012 se recomendaban los inhibidores de las bomba protones).

Nutrición

Se recomienda el uso precoz de nutrición enteral cuando sea posible, de forma completa o trófica/hipocalórica si no es posible, incrementándola según tolerancia. En los pacientes que no sea posible, por intolerancia digestiva o cirugía, no se recomienda el inicio precoz de nutrición parenteral durante los primeros 7 días ya no aporta beneficios, puede aumentar el riesgo de infección y los costes, algo también observado en niños críticos en el ensayo clínico de Fivez T y cols. publicado en 2016. Aunque es posible que los pacientes con malnutrición se puedan beneficiar de una alimentación enteral completa precoz o, en su defecto, de una alimentación parenteral precoz.

No se recomienda el uso sistemático de medición de restos gástricos para detectar el riesgo de vómitos, regurgitación o aspiración, porque no ha demostrado beneficio en disminuir la incidencia de neumonía asociada a VM. Aunque puede tener alguna utilidad en pacientes quirúrgicos, con intolerancia digestiva (vómitos, reflujo en cavidad oral) o con alto riesgo de aspiración.

En pacientes con intolerancia digestiva (vómitos, regurgitación, distensión abdominal o retenciones gástricas elevadas que conducen a suspender nutrición enteral) se puede considerar el uso de prokinéticos (domperidona, metoclopramida o eritromicina), que parecen mejorar la tolerancia digestiva, monitorizando su efecto sobre el QTc, y retirándolos cuando ya no sean necesarios. En estos pacientes se pueden emplear una alimentación mediante sonda transpilórica que parece que puede mejorar la tolerancia y disminuir el riesgo de neumonía.

No se recomienda el suplemento con ácidos grasos omega-3, glutamina, o selenio por no haberse demostrado su beneficio. Y no se pueden hacer recomendaciones sobre el uso de carnitina.

Objetivos de los cuidados

Se recomienda realizar un planteamiento precoz en las primeras 72 horas de los objetivos de los cuidados, en función de las expectativas de supervivencia y calidad de vida, involucrando a la familia en la toma de

decisiones, y adecuando los cuidados a dichas expectativas, orientando, en los casos que sea necesario, el tratamiento a los cuidados paliativos o a la limitación del esfuerzo terapéutico. Evitando el sufrimiento sin beneficio, la estancia fútil en UCI, y los costes asociados a un empeño terapéutico no justificado.

BIBLIOGRAFÍA

- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017; 43: 304-77.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315: 801-10.
- Ruth A, McCracken CE, Fortenberry JD, et al. Pediatric Severe Sepsis: Current trends and outcomes from the Pediatric Health Information Systems Database. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15: 828-38.
- Balamuth F, Weiss SL, Neuman MI, et al. Pediatric severe sepsis in US children's hospitals. *Pediatr Crit Care Med.* 2014; 15: 798-805.
- Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, et al.; for the Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies (SPROUT) Study Investigators and the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: The sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 191: 1147-57.
- Esteban E, Belda S, García-Soler P, et al. A multifaceted educational intervention shortened time to antibiotic administration in children with severe sepsis and septic shock: ABISS Edusepsis pediatric study. *Intensive Care Med.* 2017. doi: 10.1007/s00134-017-4721-4. [En prensa]
- Vila D, Jordan I, Esteban E, et al. Prognosis factors in Pediatric Sepsis Study, from de Spanish Society of Pediatric Intensive Care. *Pediatr Infect Dis J.* 2014; 33: 152-7.
- Angus DC, Barnato AE, Bell D, et al. A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMISE Investigators. *Intensive Care Med.* 2015; 41: 1549-60.
- 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.
- Maitland K, Kiguli S, Opoka R, et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med.* 2011; 364: 2483-95.
- Gelbart B, Glassford N, Bellomo R. Fluid bolus therapy-based resuscitation for severe sepsis in hospitalized children: a systematic review. *Pediatric Crit Care Med.* 2015; 16: e297-307.
- De Oliveira CF, de Oliveira DS, Gottschald AF, et al. ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: an outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med.* 2008; 34: 1065-75.
- Ventura AM, Shieh HH, Bousso A, et al. Double-blind prospective randomized controlled trial of dopamine versus epinephrine as first-line vasoactive drugs in pediatric septic shock. *Crit Care Med.* 2015; 43: 2292-302.
- Ramaswamy KN, Singhi S, Jayashree M, et al. Double-blind randomized clinical trial comparing dopamine and epinephrine in pediatric fluid-refractory hypotensive septic shock. *Pediatr Crit Care Med.* 2016; 17: e502-12.
- Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (3): CD001239.
- Macrae D, Grieve R, Allen E, et al.; F.R.C.A., for the CHiP Investigators. A randomized trial of hyperglycemic control in Pediatric Intensive Care. *N Engl J Med.* 2014; 370: 107-18.
- Fivez T, Kerklaan D, Mesotten D, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill children. *N Engl J Med.* 2016; 374: 1111-22.