

Shock séptico en la Unidad de Cuidados Intensivos. Terapéutica avanzada, inmunoparálisis y genómica. Estado del arte

Septic shock in ICU: Advanced therapeutics, immunoparalysis and genomics. State of the art

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

RESUMEN

En las últimas décadas, se han incorporado nuevos y trascendentes conceptos para el tratamiento avanzado del paciente en *shock séptico*.

Se debe considerar el uso de terapia inmune en grupos seleccionados de pacientes. Las terapias de sustitución renal de carácter continuo son bien toleradas y su empleo precoz evita sobrecargas de fluidos. El uso de hemofiltración de alto volumen puede jugar un papel en el paciente séptico hiperdinámico. La plasmaféresis es útil en el paciente con disfunción multiorgánica. El empleo de soporte extracorpóreo se debe considerar en quienes presentan *shock séptico refractario*. La inmunoparálisis se ha asociado con infecciones nosocomiales y mortalidad tardía. La información obtenida de los marcadores genéticos puede permitir la búsqueda de una medicina basada en la genómica.

Palabras clave: *sepsis, shock séptico, tratamiento, reanimación, soporte extracorpóreo, inmunoparálisis, genómica.*

ABSTRACT

New and important concepts have emerged for the advanced management of the child with septic shock in the recent decades. Attending physicians in the Pediatric intensive care unit must be fully aware of them to improve patient care in the critical care unit.

It should be considered the use of immune therapy only in selected groups of patients. Continuous renal replacement therapies are well tolerated and their early use prevents deleterious fluid overload. Removal of inflammatory mediators by using high volume hemofiltration may play a role in hyperdynamic septic patients. The use of plasmapheresis is recommended in patients with thrombocytopenia-associated multiple organ failure. Extracorporeal support use should be considered in those with refractory septic shock despite goals directed therapy. The immunoparalysis has been associated with nosocomial infections and late mortality. The information from genetic markers may allow early intervention and preventive genomics-based medicine.

Key words: *sepsis, septic shock, treatment, resuscitation, extracorporeal support, immunoparalysis, genomics.*

INTRODUCCIÓN

Una vez efectuada la terapia básica destinada a la reanimación del paciente en *shock séptico*, la cual presenta evidentes beneficios para el pronóstico de la población pediátrica, se puede considerar, además, el uso de diversas opciones terapéuticas de carácter avanzado, algunas de las cuales no presentan aún una probada eficiencia.¹

En contraparte, la utilización indiscriminada de diversos protocolos terapéuticos en el paciente séptico pediátrico se podría evitar, en un futuro próximo, mediante el uso de perfiles de expresión genómica, lo cual permitiría un enfoque más específico.

Así, el objetivo de la presente comunicación es una actualización sobre los más recientes adelantos en el tratamiento avanzado del *shock séptico* en la población pediátrica.

INMUNOPARÁLISIS

Es conocido que el niño críticamente enfermo, luego de una estadía de dos semanas en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), presenta un riesgo cercano a un 50% de desarrollar sepsis nosocomial.²

La inmunoparálisis es un estado de inmunodeficiencia prolongado y grave, adquirido en forma secundaria a sepsis u otras causas (trauma o cirugía) y que se ha asociado a infecciones nosocomiales y mortalidad tardía.³

En este escenario de inmunosupresión, el monocito juega un rol trascendente al iniciar y regular la respuesta inflamatoria. Sin embargo, en pacientes sépticos, se encuentra reducida la expresión de moléculas del

- Programa de Medicina Intensiva en Pediatría. Facultad de Medicina Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo.
- Área de Cuidados Críticos. Unidad de Gestión Clínica del Niño. Hospital Padre Hurtado.
- Centro de Investigación de Medicina Veterinaria, Escuela de Medicina Veterinaria, Facultad de Ecología y Recursos Naturales, Universidad Andres Bello, Santiago, Chile.

Correspondencia:
Dr. Alejandro Donoso F.:
adonosofuentes@gmail.com

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 17-12-2013
Aceptado: 7-4-2014

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2014.358>

complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase II, particularmente antígenos leucocitarios humanos DR (*human leukocyte antigen-DR*, HLA-DR), por lo que esta etapa es primordial para la presentación antigénica (Figura 1).

Esta expresión reducida de HLA-DR en monocitos se ha propuesto para establecer el diagnóstico de inmunoparálisis en pacientes críticamente enfermos,⁴ que se define con un valor de HLA-DR menor de 30%. También es un criterio diagnóstico una respuesta < 200 pg/ml de factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor- α* , TNF- α) inducida por lipopolisacárido (LPS) por más de cinco días.⁵

La disminución de la expresión HLA-DR se asocia con un pobre pronóstico en adultos, que incluye el desarrollo de infecciones nosocomiales y muerte por sepsis.⁶

TERAPIA INMUNE

Factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos

Se ha demostrado que los pacientes que fallecen por sepsis presentan menores niveles plasmáticos de factor estimulante de colonias de

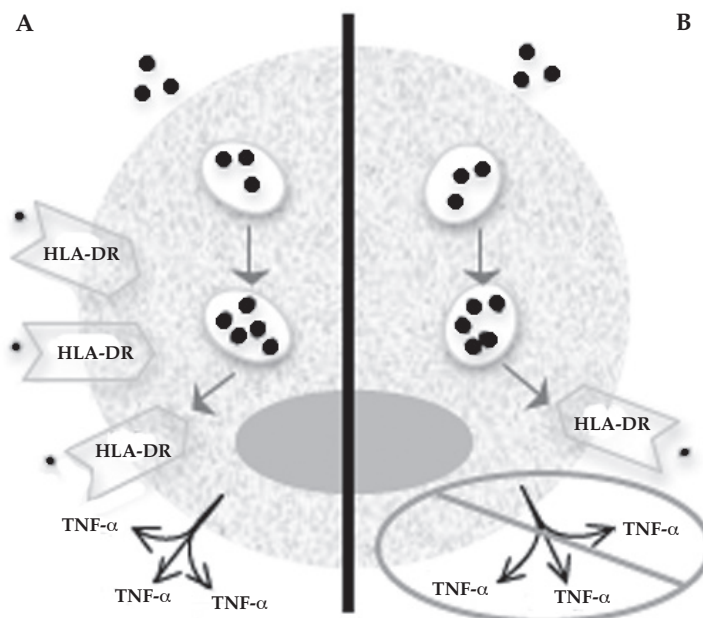
granulocitos-macrófagos (*granulocyte macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF) comparado con los pacientes que sobreviven. Así, la medición de GM-CSF podría jugar un rol como marcador pronóstico y eventualmente permitir identificar a los pacientes que se beneficiarían de diversos tipos de inmunoterapia.⁷

Actualmente, no existe evidencia contundente sobre su real beneficio; los trabajos son pequeñas casuísticas en pacientes sépticos neonatales neutropénicos, en los que se asoció con una menor mortalidad.⁸ No obstante, en condiciones de inmunoparálisis, el uso de GM-CSF⁹⁻¹¹ ha demostrado resultados exitosos al lograr revertir esta condición.

Inmunoglobulina endovenosa

Se ha demostrado que las concentraciones de inmunoglobulinas séricas son bajas durante las infecciones graves y los pacientes sépticos con niveles menores de inmunoglobulinas (IgM-IgG) tienen mayor tasa de mortalidad comparado con quienes presentan niveles normales.¹² Varios estudios y metaanálisis han sido publicados con respecto al uso de la inmunoglobulina

FIGURA 1. Representación esquemática: A) Monocito activado. El monocito normal es capaz de fagocitar patógenos, procesar las proteínas de los patógenos a péptidos antigénicos y presentar estos en su superficie celular junto a las moléculas HLA-DR (human leukocyte antigen type DR) con la consiguiente producción de citoquinas inflamatorias como factor de necrosis tumoral (Tumor-necrosis factor- α TNF- α). B) Un monocito inactivado, definido por la incapacidad de producir citoquinas inflamatorias y disminución en la capacidad presentadora de antígenos, la cual es ocasionada por la expresión disminuida del antígeno leucocitario humano tipo DR (HLA-DR) en la superficie.



endovenosa (IGIV) como terapia adyuvante en la sepsis. Laupland et al.,¹³ demostraron una reducción de la mortalidad en pacientes sépticos que fueron tratados con IGIV policlonal; sin embargo, este resultado no fue confirmado cuando se analizaron solo los estudios de alta calidad. Dos estudios prospectivos, controlados y aleatorizados, *Score based-Immunoglobulin therapy of patients with sepsis: the SBITS study*¹⁴ y uno en pacientes postcirugía cardíaca (*ESSICS study*),¹⁵ evaluaron los efectos del uso de IGIV en pacientes sépticos. Ninguno de los estudios demostró una reducción en la mortalidad para la población total ni en los subgrupos analizados.

Diversas comunicaciones han apoyado el uso de IGIV en el paciente neonatal para mejorar la opsonización y fagocitosis granulocitaria dada la deficiencia relativa de inmunoglobulinas endógenas en este grupo etario. Sin embargo, los trabajos clínicos han mostrado resultados contradictorios.¹⁶ En una comunicación con neonatos con sepsis sospechada o confirmada, su uso no mostró ningún beneficio en la mortalidad.¹⁷

Un efecto beneficioso de la IGIV policlonal se ha demostrado en pacientes con *shock* tóxico secundario a estreptococo grupo A.^{18,19}

En contraparte, el potencial beneficio de las preparaciones de IGIV enriquecidas con IgM ha sido demostrado en modelos experimentales de sepsis y en metaanálisis.^{20,21} Recientemente, en un estudio realizado en adultos con *shock* séptico, se demostró que, en aquellos pacientes que sobrevivieron, la administración de inmunoglobulina policlonal enriquecida con IgM e IgA fue más precoz (23 horas) que en los no sobrevivientes (63 horas), por lo que se concluyó que la efectividad de la inmunoglobulina es dependiente del tiempo.²²

A pesar de esta evidencia, las guías de la *Campaña sobreviviendo a la sepsis*¹ no recomiendan el uso de esta terapia en forma rutinaria y aún es necesario evaluar el tiempo óptimo para su administración, dosis adecuada, población "objetivo" y el elevado costo que, en algunas condiciones, limitaría su uso.²³

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 complicación grave en el curso del *shock* séptico, que empeora su pronóstico.²⁴ La incidencia de daño renal agudo

varía entre 2,5% y 8,5%, y la mortalidad, entre 8% y 90%, dependiendo de la etiología, de la definición empleada y de la modalidad de terapia utilizada.^{25,26}

En el paciente séptico, las técnicas de depuración de carácter continuo (hemodiafiltración venovenosa) son mejor toleradas que las de carácter intermitente y que la diálisis peritoneal.^{27,28} 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 horario²⁹ y, a su vez, si ésta es utilizada precozmente, evita sobrecargas de fluidos deletéreas en estos pacientes, lo cual ocasiona disfunción orgánica secundaria.^{30,31}

La noción del impacto de la sobrecarga de líquidos de reanimación en la mortalidad ha sido demostrada en niños con daño renal agudo que requieren terapia de sustitución renal. Es así como Foland et al.,³² en un estudio retrospectivo de más de cien niños críticamente enfermos, concluyeron que una sobrecarga de fluidos menor del 10% del peso corporal se asoció con una disminución de la mortalidad en los pacientes con más de dos disfunciones orgánicas. Asimismo, es conocido el frecuente desarrollo de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en pacientes sépticos, y está demostrado que la sobrecarga de fluidos está asociada a un peor pronóstico en estos pacientes. Flori et al.,³³ en un análisis *post hoc*, concluyeron que un balance hídrico positivo persistente es dañino en pacientes pediátricos con lesión pulmonar aguda, pues ocasiona una mayor cantidad de días con asistencia respiratoria mecánica y mortalidad, independiente de la magnitud de la falla de oxigenación o la gravedad de la disfunción orgánica. En la misma línea, Arikian et al.,³⁰ demostraron que los pacientes que tenían un mayor porcentaje de sobrecarga de líquidos presentaban un peor índice de oxigenación, mayor duración de la ventilación mecánica y estadía en la UCI, independientes de la edad, género y puntaje de disfunción orgánica.

Sin embargo, se debe considerar que esta terapia no está exenta de complicaciones; las más frecuentes son los problemas para obtener un adecuado acceso vascular y el síndrome hemorrágico.

Hemofiltración de alto volumen

La remoción de citoquinas con el uso de hemofiltración de alto volumen (HFAV) es una terapia relativamente reciente y es definida

por una dosis de ultrafiltrado > 50 ml/kg/h,³⁴ la cual es denominada “dosis séptica”. Esta terapia puede ser aplicada en forma continua o intermitente (pulsos) por 4-8 h.³⁵⁻³⁷ La remoción de mediadores inflamatorios (TNF- α e interleuquinas) no es selectiva y ocurre, principalmente, por mecanismos de convección (proporcional a la dosis de ultrafiltración y al coeficiente de cribado de los solutos) y, en parte, por adsorción.

Su beneficio se explica probablemente por la combinación de diversos mecanismos: 1) la remoción del *peak* de concentración de citoquinas en sangre;³⁸ 2) el umbral de inmunomodulación, en el cual la eliminación de agentes inflamatorios desde la sangre provoca una caída de mediadores inflamatorios intersticiales hasta un punto en el que se inhibe la cascada inflamatoria;³⁹ 3) la optimización del flujo linfático.

De las comunicaciones reportadas en la población pediátrica,^{40,41} se destaca la de Journois et al.,⁴⁰ en la que se utilizó HFAV en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con *bypass* cardiopulmonar, que mostró una disminución del sangrado posoperatorio, tiempo de extubación y de los niveles plasmáticos de citoquinas. Sin embargo, aún falta confirmar la real utilidad de esta terapia en pacientes pediátricos sépticos.

Plasmaféresis

Su objetivo es remover moléculas patógenas, como citoquinas, paraproteínas, lipoproteínas y complejos inmunes. Pequeñas series de casos y estudios no controlados han comunicado la mejoría de falla orgánica y disminución de la mortalidad con el uso de plasmaféresis.⁴² Stegmayr⁴³ comunicó una supervivencia del 80% en pacientes en *shock* séptico y daño renal agudo, usando tres sesiones de plasmaféresis (rango: 1-10).

El uso de plasmaféresis ha sido señalado como beneficioso en pacientes con síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM), lo que se demostró en una cohorte de pacientes con trombocitopenia (*thrombocytopenia-associated multiple organ failure*, TAMOF).

En una reciente comunicación, Qu et al.⁴⁴ analizaron una casuística de once pacientes que recibieron plasmaféresis diariamente. En la mayoría de los pacientes, se observó una mejoría en la disfunción orgánica al cabo de 2-4 sesiones, y se destacó que los sobrevivientes tuvieron un inicio precoz de la plasmaféresis (5,3 horas).

Actualmente, la Sociedad Americana de Aféresis recomienda la plasmaféresis en “sepsis

con falla multiorgánica” en categoría III, es decir, su óptimo beneficio no está demostrado y su utilización debe ser individualizada.^{45,46} Asimismo, las guías de la *Campaña sobreviviendo a la sepsis*¹ recomiendan la utilización de esta terapia en pacientes con púrpura trombótica inducida por sepsis, que incluye coagulación intravascular diseminada progresiva, microangiopatía trombótica secundaria y púrpura trombocitopénica trombótica.

Alteraciones de la coagulación

En el niño críticamente enfermo, el endotelio presenta cambios en sus características (endotelio patía), por lo que adquiere un carácter protrombótico y antifibrinolítico. Existe un consumo importante de factores antitrombóticos sistémicos, como son la proteína C y antitrombina III, que produce un desequilibrio a favor de factores protrombóticos. Estos también son consumidos finalmente, lo que ocasiona una hemorragia espontánea en el paciente.

La coagulación intravascular diseminada (CID) es definida como un síndrome adquirido, cuyo diagnóstico es clínico-patológico y se caracteriza por la activación intravascular de la coagulación con pérdida de la localización y es originado por distintas causas.⁴⁷ Usualmente, se presenta como hemorragia y solo un 5-10% de los casos se presentan como microtrombosis (ej., isquemia digital).⁴⁸

Con respecto al rol de ADAMTS-13, se conoce que una reducción de su actividad resulta en la formación de trombos ricos en plaquetas en la microcirculación, a lo cual se le ha atribuido un papel en la supervivencia del paciente séptico.

Recientemente, estudios preclínicos en modelos experimentales de sepsis han mostrado que la administración de trombomodulina soluble es capaz de mejorar las alteraciones de la coagulación, aminorar la respuesta inflamatoria y restaurar la disfunción orgánica.⁴⁹ En un estudio realizado en veinte pacientes con CID inducida por sepsis, su administración logró una mejoría de la supervivencia a los 28 días.⁵⁰

El tratamiento primario de la CID es la corrección de la patología subyacente que gatilla su desarrollo.⁵¹ La terapia de soporte incluye el uso de múltiples componentes sanguíneos:^{52,53} glóbulos rojos, plaquetas, crioprecipitado, plasma fresco congelado (PFC) y concentrado de fibrinógeno. El objetivo de estos tres últimos es la restauración de factores de coagulación deficientes. En relación con la utilización de

crioprecipitados y PFC, existen controversias ya que podrían proporcionar mayor sustrato para la CID y, por lo tanto, mayor formación de trombos de fibrina; sin embargo, estudios necrópsicos no lo han demostrado.⁵¹

Basadas en los mecanismos patogénicos de la CID, tres son las estrategias de tratamiento para considerar: 1) inhibición del sistema de activación de la coagulación; 2) mejoría de la fibrinólisis; y 3) restauración de los inhibidores de la coagulación. Se han utilizado moduladores de la hemostasia, tanto sintéticos como naturales, y han demostrado cierta eficacia en la moderación de la disfunción multiorgánica en modelos animales. Estos moduladores incluyen agentes anticoagulantes (heparina, antitrombina III, inhibidor del factor tisular, proteína C activada, etc.) y agentes trombolíticos (activador del plasminógeno tisular, inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina, etc.). No obstante, a pesar de múltiples estudios clínicos, no se ha logrado demostrar un real beneficio en paciente sépticos, por lo que no se recomienda su uso actualmente.⁵⁴⁻⁵⁶

Especial consideración merece la utilización de la proteína C activada recombinante humana (rhAPC), ya que, contrariamente a los estudios realizados en adultos, no ha demostrado resultados benéficos en pacientes pediátricos.⁵⁷ En el estudio RESOLVE⁵⁷ (*Researching severe Sepsis and Organ dysfunction in children: a global perspective*), en el cual pacientes pediátricos sépticos fueron aleatorizados para recibir rhAPC versus placebo, no se observó diferencia significativa en el puntaje de resolución de falla multiorgánica ni en la mortalidad a los 28 días. Sin embargo, en quienes se administró rhAPC, se registraron más episodios de sangrado de sistema nervioso central durante la infusión y a los 28 días. La evidencia sugiere que no debe ser usada.⁵⁸

SISTEMAS DE SOPORTE EXTRACORPÓREO

Los sistemas de soporte extracorpóreo representan un avance significativo en el contexto de disfunción multiorgánica. La terapia debe estar a cargo de un equipo multidisciplinario, adecuadamente entrenado, en búsqueda de minimizar eventuales complicaciones.⁵⁹

Oxigenación por membrana extracorpórea

La oxigenación por membrana extracorpórea (*extracorporeal membrane oxygenation, ECMO*) es una forma de asistencia vital temporal cuyo

objetivo es mejorar el suministro de oxígeno sistémico a través del soporte de las funciones cardiorrespiratorias.

La experiencia en la utilización de ECMO en el paciente con *shock* séptico es limitada, controversial y tradicionalmente se ha considerado una contraindicación, ya que las superficies abióticas utilizadas podrían albergar microorganismos e impedir la resolución completa de la infección.⁶⁰ A pesar de esto, su uso en pacientes con *shock* séptico no es reciente.⁶¹

La indicación más frecuente de ECMO en el paciente séptico es la falla respiratoria aguda hipoxémica. No obstante, su utilización también debe considerarse en quienes presentan *shock* séptico refractario y/o la necesidad de vasopresores en dosis mayores a 1µg/kg/min.⁶²⁻⁶⁴ Generalmente, la supervivencia no sobrepasa el 50%.⁶⁵

En el año 2008, la Cochrane realizó un revisión de los cuatro estudios más influyentes y llegó a la conclusión de que el uso de ECMO redujo la mortalidad infantil en un 44%.⁶⁶ Recientemente, se publicó la supervivencia de pacientes pediátricos sépticos. En ellos, se utilizó esta terapia, que alcanzó un 73% en recién nacidos y un 39% para los de mayor edad, y fue mayor en quienes se realizó ECMO venovenoso.⁶⁷ Recientemente, MacLaren et al.⁶⁸ comunicaron la experiencia clínica con la canulación directa de la aurícula y la aorta (ECMO atrioaórtico central), con mejor supervivencia que el ECMO convencional. Los autores señalan que el potencial beneficio se debe a la obtención de mayores flujos, lo que permite revertir el *shock* en una forma más rápida en comparación con las modalidades de canulación periférica.⁶⁴ Bréchet et al.⁶⁹ realizaron el seguimiento de catorce pacientes con miocardiopatía séptica tratados con ECMO. Todos fueron refractarios al tratamiento estándar por más de 24 horas. Doce pacientes se desconectaron después de 5,5 días (2-12) y diez de ellos fueron dados de alta.⁶⁹

GENÓMICA Y PROTEINÓMICA

Existe una fuerte relación entre los factores de riesgos hereditarios y la incidencia y pronóstico del paciente séptico.⁷⁰ Las diferencias fisiopatológicas de la sepsis se han explicado, en parte, por la variabilidad genética entre individuos, la cual es responsable de una diversa expresión genética ante una similar noxa (fenotipo imperfecto).⁷¹⁻⁷⁴

Recientemente, ha sido validada la existencia de subpoblaciones en niños con *shock* séptico,

basado en la expresión de 100 genes relevantes, las cuales presentan importantes diferencias clínicas.⁷⁵

En contraparte, el desarrollo de biomarcadores puede ser una herramienta útil en estudios clínicos para estratificar al paciente séptico. Por ejemplo, Wong et al.⁷⁶ señalaron que un valor de IL-8 sérica ≤ 220 pg/ml durante las primeras 24 horas del shock séptico predice una alta probabilidad de supervivencia en estos niños, y esta información puede ser utilizada como una forma de estratificación preenrolamiento.

Los biomarcadores de la expresión génica nos ofrecen un mecanismo por el cual los pacientes pueden ser apropiadamente clasificados para ensayos clínicos.⁷⁷ En pacientes con sepsis meningocócica, existe una relación con un polimorfismo funcional del promotor del inhibidor del activador del plasminógeno-1 tisular (*Plasminogen Activator Inhibitor-1, PAI-1*) y las alteraciones de la coagulación presente en esta enfermedad.⁷⁸⁻⁸⁰ Finalmente, la información obtenida de los marcadores genéticos en sepsis puede permitir una intervención precoz y potencialmente preventiva en la búsqueda de una medicina basada en la genómica.⁸¹⁻⁸²

CONCLUSIONES

La sepsis es un problema de salud pública, con una importante morbimortalidad asociada. La inmunoparálisis se asocia con un pobre pronóstico y es una causa de infección nosocomial en pacientes con SDOM. El uso de terapia inmune presenta beneficios en grupos seleccionados de pacientes. La terapia de sustitución renal permite una adecuada reanimación y evita los riesgos de una sobrecarga de fluidos. La hemofiltración de alto volumen juega un rol como terapia de rescate en el shock séptico hiperdinámico, así como también la plasmaféresis, en pacientes con disfunción multiorgánica asociada a trombocitopenia. Los sistemas de soporte extracorpóreo representan un avance significativo en el contexto de disfunción multiorgánica.

A futuro, la identificación de polimorfismos específicos involucrados en la patogénesis de la inmunoparálisis permitirá prevenir e intervenir en forma precoz, focalizar de este modo la terapia y así, eventualmente, disminuir la morbimortalidad asociada a esta condición. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012.

2. Leclerc F, Leteurtre S, Duhamel A, Grandbastien B, et al. Cumulative influence of organ dysfunctions and septic state on mortality of critically ill children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(4):348-53.
3. Frazier WJ, Hall MW. Immunoparalysis and adverse outcomes from critical illness. *Pediatr Clin North Am* 2008;55(3):647-68.
4. Tschakowsky K, Hedwig-Geissing M, Schiele A, Bremer F, et al. Coincidence of pro- and anti-inflammatory responses in the early phase of severe sepsis: longitudinal study of mononuclear histocompatibility leukocyte antigen-DR expression, procalcitonin, C-reactive protein, and changes in T-cell subsets in septic and postoperative patients. *Crit Care Med* 2002;30(5):1015-23.
5. Döcke WD, Randow F, Syrbe U, Krausch D, et al. Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN-gamma treatment. *Nat Med* 1997;3(6):678-81.
6. Volk HD, Reinke P, Krausch D, Zuckermann H, et al. Monocyte deactivation - rationale for a new therapeutic strategy in sepsis. *Intensive Care Med* 1996;22 (Suppl 4):S474-81.
7. Perry SE, Mostafa SM, Wenstone R, McLaughlin PJ. Low plasma granulocyte-macrophage colony stimulating factor is an indicator of poor prognosis in sepsis. *Intensive Care Med* 2002;28(7):981-4.
8. Bilgin K, Yaramis A, Haspolat K, Ta MA, et al. A randomized trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in neonates with sepsis and neutropenia. *Pediatrics* 2001;107(1):36-41.
9. Meisel C, Scheffold JC, Pschowski R, Baumann T, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reverse sepsis-associated immunosuppression: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180(7):640-8.
10. Nierhaus A, Montag B, Timmler N, Frings DP, et al. Reversal of immunoparalysis by recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 2003;29(4):646-51.
11. Rosenbloom AJ, Linden PK, Dorrance A, Penkosky N, et al. Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy on leukocyte function and clearance of serious infection in nonneutropenic patients. *Chest* 2005;127(6):2139-50.
12. Taccone FS, Stordeur P, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Gamma-globulin levels in patients with community-acquired septic shock. *Shock* 2009;32(4):379-85.
13. Laupland KB, Kirkpatrick AW, Delaney A. Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2007;35(12):2686-92.
14. Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, Fraunberger P, et al. Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: the SBITS study. *Crit Care Med* 2007;35(12):2693-701.
15. Werdan K, Pilz G, Müller-Werdan U, Maas Enríquez M, et al. Immunoglobulin G treatment of postcardiac surgery patients with score-identified severe systemic inflammatory response syndrome - the ESSICS study. *Crit Care Med* 2008;36(3):716-23.
16. Roseff SD, Luban NL, Manno CS. Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion. *Transfusion* 2002;42(11):1398-413.
17. INIS Collaborative Group, Brocklehurst P, Farrell B, King A, et al. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2011;365(13):1201-11.
18. Norrby-Teglund A, Ihendyane N, Daremberg J. Intravenous immunoglobulin adjunctive therapy in sepsis, with

- special emphasis on severe invasive group A streptococcal infections. *Scand J Infect Dis* 2003;35(9):683-9.
19. Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin J, Aufwerber E, et al. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: a European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2003;37(3):333-40.
 20. Turgeon AF, Hutton B, Fergusson DA, McIntyre L, et al. Meta-analysis: intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis. *Ann Intern Med* 2007;146(3):193-203.
 21. Kreymann KG, de Heer G, Nierhaus A, Kluge S. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 2007;35(12):2677-85.
 22. Berlot G, Vassallo MC, Busetto N, Bianchi M, et al. Relationship between the timing of administration of IgM and IgA enriched immunoglobulins in patients with severe sepsis and septic shock and the outcome: a retrospective analysis. *J Crit Care* 2012;27(2):167-71.
 23. Neugebauer EAM. To use or not to use? Polyclonal intravenous immunoglobulins for the treatment of sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2007;35(12):2855-6.
 24. 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.
 25. Moghal NE, Brocklebank JT, Meadow SR. A review of acute renal failure in children: incidence, etiology and outcome. *Clin Nephrol* 1998;49(2):91-5.
 26. Bailey D, Phan V, Litalien C, Ducruet T, et al. Risk factors of acute renal failure in critically ill children: A prospective descriptive epidemiological study. *Pediatr Crit Care Med* 2007;8(1):29-35.
 27. Strazdins 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.
 28. Fernández C, López-Herce J, Flores JC, Galaviz D, et al. Prognosis in critically ill children requiring continuous renal replacement therapy. *Pediatr Nephrol* 2005;20(10):1473-7.
 29. Donoso A, Clavería C, Valverde C, Oberpauer B, et al. Hemofiltración continua en pacientes pediátricos en estado crítico. *Rev Chil Pediatr* 1997;68(4):165-70.
 30. Arikian AA, Zappitelli M, Goldstein SL, Naipaul A, et al. Fluid overload is associated with impaired oxygenation and morbidity in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13(3):253-8.
 31. Tomacic V, Cruces P, Donoso A. Síndrome compartimental del abdomen en el paciente crítico. *Rev Chil Pediatr* 2006;77(6):557-67.
 32. Foland JA, Fortenberry JD, Warshaw BL, Pettignano R, et al. Fluid overload before continuous hemofiltration and survival in critically ill children: a retrospective analysis. *Crit Care Med* 2004;32(8):1771-6.
 33. 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.
 34. Honore 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(12):1077-82.
 35. Cornejo R, Downey P, Castro R, Romero C, et al. High-volume hemofiltration as salvage therapy in severe hyperdynamic septic shock. *Intensive Care Med* 2006;32(5):713-22.
 36. Ruiz C, Hernandez G, Godoy C, Downey P, et al. Sublingual microcirculatory changes during high-volume hemofiltration in hyperdynamic septic shock patients. *Crit Care* 2010;14(5):R170.
 37. Romero CM, Downey P, Hernández G. Hemofiltración de alto volumen en shock séptico. *Med Intensiva* 2010;34(5):345-52.
 38. Ronco C, Tetta C, Mariano F, Wratten ML, et al. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis. *Artif Organs* 2003;27(9):792-801.
 39. Honoré PM, Matson JR. 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):896-7.
 40. Journois D, Israel-Biet D, Pouard P, Rolland B, et al. High-volume, zero-balanced hemofiltration to reduce delayed inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Anesthesiology* 1996;85(5):965-76.
 41. Journois D, Pouard P, Greeley WJ, Mauriat P, et al. Hemofiltration during cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. Effects on hemostasis, cytokines, and complement components. *Anesthesiology* 1994;81(5):1181-9;discussion 26A-27A.
 42. Stegmayr BG. Plasmapheresis in severe sepsis or septic shock. *Blood Purif* 1996;14(1):94-101.
 43. Stegmayr BG. Plasma exchange in patients with septic shock including acute renal failure. *Blood Purif* 1996;14(1):102-8.
 44. Qu L, Kiss JE, Dargo G, Carcillo JA. Outcomes of previously healthy pediatric patients with fulminant sepsis-induced multisystem organ failure receiving therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher* 2011;26(4):208-13.
 45. Goldstein SL. Therapeutic apheresis in children: special considerations. *Semin Dial* 2012;25(2):165-70.
 46. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2010;25(3):83-177.
 47. Toh CH, Hoots WK, SSC on Disseminated Intravascular Coagulation of the ISTH. The scoring system of the Scientific and Standardisation Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview. *J Thromb Haemost* 2007;5(3):604-6.
 48. Hunt BJ. Bleeding and coagulopathies in critical care. *N Engl J Med* 2014;370(9):847-59.
 49. Levi M, Van Der Poll T. Thrombomodulin in sepsis. *Minerva Anestesiol* 2013;79(3):294-8.
 50. Yamakawa K, Fujimi S, Mohri T, Matsuda H, et al. Treatment effects of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with severe sepsis: a historical control study. *Crit Care* 2011;15(3):R123.
 51. Parker RI. Coagulopathies in the PICU: DIC and liver disease. *Crit Care Clin* 2013;29(2):319-33.
 52. Erber WN, Perry DJ. Plasma and plasma products in the treatment of massive haemorrhage. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006;19(1):97-112.
 53. Goldenberg NA, Manco-Johnson MJ. Pediatric hemostasis and use of plasma components. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006;19(1):143-55.
 54. De Kleijn ED, De Groot R, Hack CE, Mulder PG, et al. Activation of protein C following infusion of protein C concentrate in children with severe meningococcal sepsis and purpura fulminans: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, dose-finding study. *Crit Care Med* 2003;31(6):1839-47.
 55. Afshari A, Wetterslev J, Brok J, Moller A. Antithrombin III in critically ill patients: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ* 2007;335:1248-51.

56. Abraham E, Reinhart K, Opal S, Demeyer I, et al. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290(2):238-47.
57. Nadel S, Goldstein B, Williams MD, Dalton H, et al. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:836-43.
58. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Gluud C, Lathyris D, Cardona AF. Human recombinant protein C for severe sepsis and septic shock in adult and paediatric patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD004388.
59. Carcillo JA. Multiple organ system extracorporeal support in critically ill children. *Pediatr Clin North Am* 2008;55(3):617-46,x-xi.
60. Gabel E, Gudzenko V, Cruz D, Ardehali A, Fink MP. Successful Use of Extracorporeal Membrane Oxygenation in an Adult Patient with Toxic Shock-Induced Heart Failure. *J Intensive Care Med* 2013. En prensa.
61. Beca J, Butt W. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in children. *Pediatrics* 1994;93(5):726-9.
62. Goldman AP, Kerr SJ, Butt W, Marsh MJ, et al. Extracorporeal support for intractable cardiorespiratory failure due to meningococcal disease. *Lancet* 1997;349:466-9.
63. MacLaren G, Butt W, Best D, Donath S, Taylor A. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in children: one institution's experience. *Pediatr Crit Care Med* 2007;8(5):447-51.
64. Bartlett RH. Extracorporeal support for septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2007;8(5):498-9.
65. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, Cornell T, 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(2):666-88.
66. Mugford M, Elbourne D, Field D. Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD001340.
67. Skinner SC, Iocono JA, Ballard HO, Turner MD, et al. Improved survival in venovenous vs. venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for pediatric noncardiac sepsis patients: a study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *J Pediatr Surg* 2012;47(1):63-7.
68. MacLaren G, Butt W, Best D, Donath S. Central extracorporeal membrane oxygenation for refractory pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12(2):133-6.
69. Bréchet N, Luyt CE, Schmidt M, Leprince P, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support for refractory cardiovascular dysfunction during severe bacterial septic shock. *Crit Care Med* 2013;41(7):1616-26.
70. Sørensen TI, Nielsen GG, Andersen PK, Teasdale TW. Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. *N Engl J Med* 1988;318(12):727-32.
71. Dahmer MK, Randolph A, Vitali S, Quasney MW. Genetic polymorphisms in sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(3 Suppl):S61-73.
72. Cogulu O, Onay H, Uzunkaya D, Gunduz C, et al. Role of angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms in children with sepsis and septic shock. *Pediatr Int* 2008;50(4):477-80.
73. Lyons EJ, Amos W, Berkley JA, Mwangi I, et al. Homozygosity and risk of childhood death due to invasive bacterial disease. *BMC Med Genet* 2009;10:55.
74. Wong HR. Genetics and genomics in pediatric septic shock. *Crit Care Med* 2012;40(5):1618-26.
75. Wong HR, Cvijanovich NZ, Allen GL, Thomas NJ, et al. Validation of a gene expression-based subclassification strategy for pediatric septic shock. *Crit Care Med* 2011;39(11):2511-7.
76. Wong HR, Cvijanovich N, Wheeler DS, Bigam MT, et al. Interleukin-8 as a stratification tool for interventional trials involving pediatric septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(3):276-82.
77. Hobson MJ, Wong HR. Finding new therapies for sepsis: the need for patient stratification and the use of genetic biomarkers. *Crit Care* 2011;15(6):1009.
78. Hermans PW, Hibberd ML, Booy R, Daramola O, et al. 4G/5G promoter polymorphism in the plasminogen-activator-inhibitor-1 gene and outcome of meningococcal disease. Meningococcal Research Group. *Lancet* 1999;354:556-60.
79. Brouwer MC, Read RC, van de Beek D. Host genetics and outcome in meningococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010;10(4):262-74.
80. Haralambous E, Hibberd ML, Hermans PW, Ninis N, et al. Role of functional plasminogen-activator-inhibitor-1 4G/5G promoter polymorphism in susceptibility, severity, and outcome of meningococcal disease in Caucasian children. *Crit Care Med* 2003;31(12):2788-93.
81. Wong HR, Salisbury S, Xiao Q, Cvijanovich NZ, et al. The pediatric sepsis biomarker risk model. *Crit Care* 2012;16(5):R174.
82. Wong HR. Clinical review: sepsis and septic shock--the potential of gene arrays. *Crit Care* 2012;16(1):204.