

University of Groningen

## Primaire opvang en behandeling van septische shock op de kinderleeftijd

Kneyber, Martin C J; van Heerde, Marc; Henneveld, Hetty Th

*Published in:*  
 Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*  
 Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
 2010

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*  
 Kneyber, M. C. J., van Heerde, M., & Henneveld, H. T. (2010). Primaire opvang en behandeling van septische shock op de kinderleeftijd. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 154, [A1195].

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

## STAND VAN ZAKEN

# Primaire opvang en behandeling van septische shock op de kinderleeftijd

Martin C.J. Kneyber, Marc van Heerde en Hetty Th. Henneveld

- Shock op de kinderleeftijd komt veel voor. Hypovolemische shock en septische shock zijn de belangrijkste vormen.
- Vroege en snelle, op resultaat gerichte behandeling van septische shock bij kinderen heeft een gunstig effect op de overleving.
- Er is een internationale richtlijn voor de primaire opvang van een kind met shock in het eerste uur na presentatie.
- Het doel van de behandeling is het voorkomen van zuurstofschuld en daarmee orgaanfalen.
- De belangrijkste symptomen van septische shock zijn tachycardie en een verlaagd bewustzijn.
- Bij een kind in shock dient men binnen 15 minuten het klinisch beeld herkend te hebben en te proberen de shock te couperen door snelle vaatvulling.
- Als na 15 minuten geen herstel is opgetreden dient men vaso-actieve medicatie te geven en het kind over te brengen naar een regionaal centrum voor kinderintensieve zorg. Intubatie en beademing zijn dan ook aangewezen.

Op de kinderleeftijd is septische shock een veel voorkomend fenomeen. Shock is een acute, complexe toestand van circulatoire disfunctie waardoor het aanbod van zuurstof en nutriënten aan de perifere weefsels tekort schiet. Als deze toestand onbehandeld blijft, dan zal dit leiden tot multi-orgaanfalen en overlijden.<sup>1</sup> De meeste kinderen met septische shock gaan in eerste instantie echter niet naar een centrum met een pediatrie intensive care afdeling (PICU).

Vroege herkenning en een snelle, op resultaat gerichte behandeling van septische shock ('early goal directed therapy') leidt tot een significante afname van de mortaliteit. Ieder uur dat een septische shock onvoldoende of onbehandeld blijft, verdubbelt de kans op overlijden.<sup>2-5</sup> Daarom vinden wij het van groot belang dat iedere arts die geconfronteerd kan worden met deze patiënten over adequate kennis en vaardigheden beschikt om het beeld te herkennen en de primaire opvang gedurende het eerste uur ('golden hour') te verzorgen.

## PATHOFYSIOLOGIE VAN SHOCK

Het zuurstofaanbod ( $DO_2$ ) aan de weefsels wordt bepaald door het hartminuutvolume (HMV) en de arteriële zuurstofcontent ( $CaO_2$ ):  $DO_2 = HMV \times CaO_2$  (figuur 1). Het HMV is afhankelijk van de hartfrequentie en het slagvolume. Het slagvolume wordt bepaald door de pre-load, afterload en contractiliteit van het hart. De  $CaO_2$  wordt voor het grootste gedeelte bepaald door het percentage met zuurstof verzadigd hemoglobine en marginaal door

Beatrix Kinderziekenhuis/Universitair Medisch Centrum, afd. Kinderintensive Care, Groningen

Dr. M.C.J. Kneyber, kinderarts-intensivist.

VU medisch centrum, afd. Intensive Care Kinderen, Amsterdam.

Drs. M. van Heerde, kinderarts-intensivist.

Tergooi Ziekenhuizen, afd. Kindergeneeskunde, Blaricum.

Drs. H.Th. Henneveld, kinderarts-intensivist.

Contactpersoon: dr. M.C.J. Kneyber  
([m.c.j.kneyber@bkk.umcg.nl](mailto:m.c.j.kneyber@bkk.umcg.nl))

het vrij opgeloste zuurstof in het bloed ( $\text{PaO}_2$ ) en is als volgt te berekenen:  $\text{CaO}_2 = \text{Hb (in mmol/l)} \times \text{SaO}_2 \times 2,2 + 0,003 \times \text{PaO}_2$ .

Wanneer de zuurstofvraag ( $\text{VO}_2$ ) toeneemt, zal het lichaam door compensatiemechanismen proberen de  $\text{DO}_2$  te verhogen. Zolang dit lukt bevindt de patiënt zich in de gecompenseerde fase. De hartfrequentie en de veneuze vaattonus worden verhoogd, zodat de pre-load optimaal is. In een latere fase neemt de systemische vaatweerstand toe, om vitale organen zoals het hart en het brein van bloed te blijven voorzien. Tot slot neemt de zuurstofextractie toe.

Als deze compensatiemechanismen falen, treedt zuurstofschuld op (ongecompenseerde fase). Normaliter is dit pas bij een verhouding  $\text{DO}_2 : \text{VO}_2 = 3:1$ , maar bij septische shock is de  $\text{VO}_2$  ten gevolge van hypermetabolisme toegenomen. Daardoor treedt de zuurstofschuld al op bij een verhouding  $\text{DO}_2 : \text{VO}_2 = 2 : 1$  (figuur 2).

### SYMPTOMEN VAN SEPTISCHE SHOCK

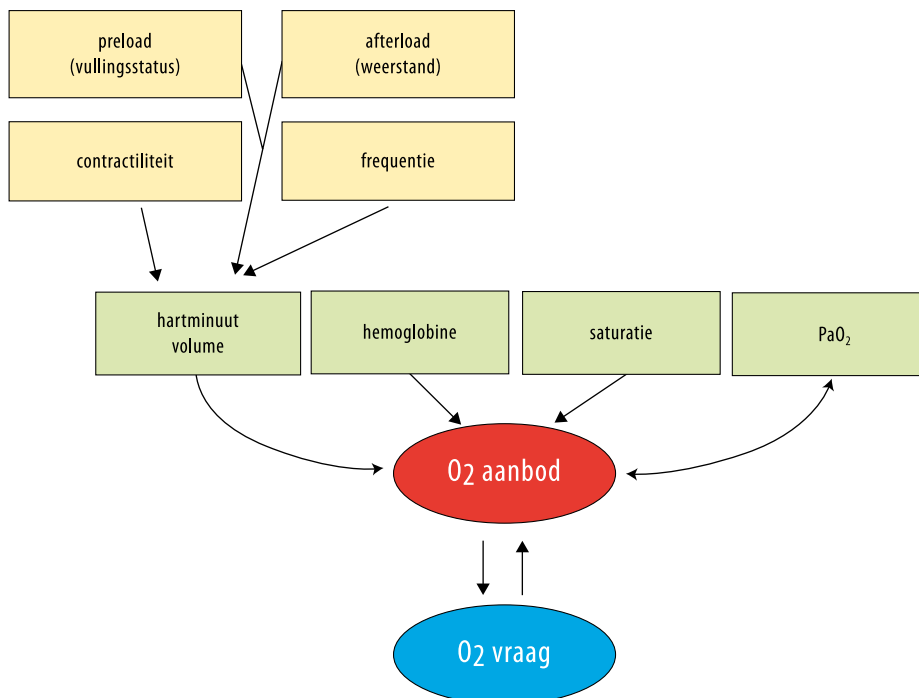
Om aan de hand van vitale parameters vast te stellen of een kind in shock is het belangrijk om de normaalwaarden naar leeftijd te kennen (tabel 1).

In de vroege fase van een septische shock is tachycardie

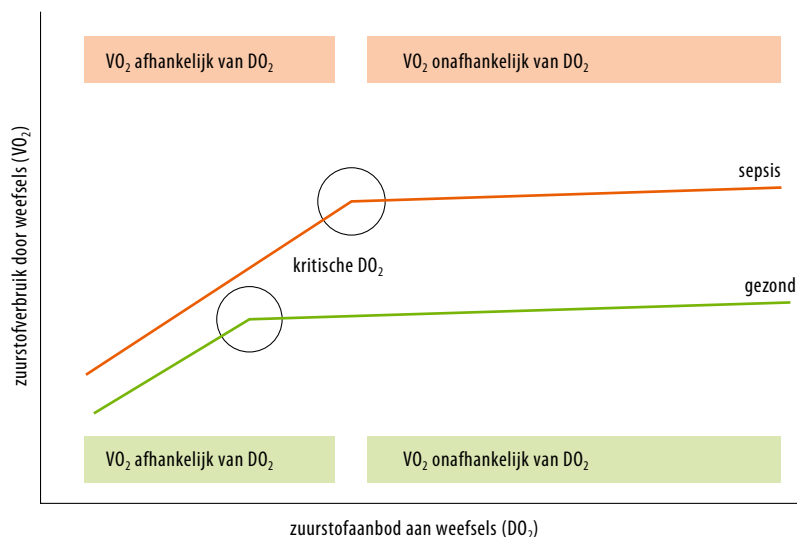
het eerste symptoom (tabel 2). De bloeddruk is in deze fase nog niet verlaagd, maar men kan wel een wijde polsdruk vinden, dat wil zeggen: een groot verschil tussen de systolische en diastolische bloeddruk. De bloeddruk neemt pas af als het circulerend volume met minimaal 25% is afgenomen.<sup>7</sup> Bij lichamelijk onderzoek heeft het kind warme extremiteiten met krachtige pulsaties ('warme' shock).

Wanneer de septische shock blijft bestaan schieten de compensatiemechanismen tekort. Het kind krijgt perifeer koude extremiteiten en de capillaire vullingstijd is verlengd ('koude' shock). De capillaire vullingstijd heeft bij kinderen met septische shock echter weinig onderscheidend vermogen. Een capillaire vullingstijd korter dan 2 s sluit een hypovolemie namelijk niet uit.<sup>8</sup> Daarnaast daalt de urineproductie door een verminderde doorbloeding van de nier. Het lichaam gaat over op anaerobe glycolyse met de vorming van lactaat als gevolg. Ter compensatie van de metabole acidose treedt hyperventilatie op.

De symptomen tachycardie en perifeer warme extremiteiten komen bij kinderen met koorts vaak voor. Een veranderd bewustzijn is hierbij echter zeer suggestief voor septische shock. Een kind met een septische shock heeft veelal een verlaagd bewustzijn en is apatisch, maar



**FIGUUR 1** Factoren die van invloed zijn op de zuurstofkinetiek bij kinderen met shock. Het vrij opgeloste zuurstof in het bloed ( $\text{PaO}_2$ ) draagt marginaal bij in vergelijking met het aan hemoglobine gebonden zuurstof.



**FIGUUR 2** Verhouding tussen zuurstofverbruik ( $VO_2$ ) en zuurstofaanbod ( $DO_2$ ) onder normale omstandigheden (groene, doorgetrokken lijn) en tijdens sepsis (rode, onderbroken lijn). Boven een bepaalde kritische  $DO_2$  (omcirkeld) is het zuurstofverbruik onafhankelijk van het aanbod. Bij gezonde personen kan het zuurstofaanbod verder dalen dan bij een patiënt met sepsis voordat de kritische  $DO_2$  bereikt wordt. Bij sepsis ligt de kritische  $DO_2$  bij de verhouding  $DO_2:VO_2 = 2:1$ .

het tegenovergestelde – geagiteerdheid of onrust – kan ook. De mechanismen die hieraan ten grondslag liggen zijn onduidelijk; waarschijnlijk gaat het om een combinatie van hypoperfusie van de hersenen, diverse metabole veranderingen en de productie van cytotoxische stoffen.

#### VERSCHILLEN MET VOLWASSENEN

Er zijn aanzienlijke verschillen tussen septische shock bij kinderen en bij volwassenen. Bij volwassenen met shock is vasoplegie een van de belangrijkste oorzaken van sterfte.<sup>9</sup> Het HMV bij volwassenen met septische shock

wordt verhoogd door tachycardie en toename van het slagvolume.<sup>10</sup>

Bij kinderen is vooral de hypovolemie kenmerkend voor de septische shock en gaat juist een verlaagd HMV gepaard met een hogere sterfte; de systemische vaatweerstand houdt geen verband met de sterfte.<sup>11</sup> Verder kan het jonge kind het slagvolume niet verhogen.<sup>12</sup> Dit betekent echter niet dat men aan een kind met een septische shock ongelimiteerd vaatvulling kan toedienen.

Een andere opvallend verschil betreft de  $VO_2$ . Deze is bij volwassenen afhankelijk van de zuurstofextractie, bij kinderen daarentegen van de  $DO_2$ .<sup>13</sup>

#### PRIMAIRE BEHANDELING VAN PEDIATRISCHE SHOCK

Er is een internationale richtlijn voor de herkenning en behandeling van septische shock bij kinderen (figuur 3).<sup>14</sup> Ofschoon de effectiviteit van deze richtlijn nog niet is getoetst in een gerandomiseerde studie, zijn er zeer sterke aanwijzingen dat behandeling volgens deze richtlijn de uitkomst van kinderen met septische shock sterk verbetert.<sup>3,15</sup> Het doel van de behandeling is het voorkomen van zuurstofschuld en derhalve orgaanfalen. De klinische eindpunten zijn dan ook een voor de leeftijd normale hartfrequentie en bloeddruk, een capillaire vullingstijd korter dan 2 s, een normaal bewustzijn en een urineproductie  $> 1$  ml/kg/h (tabel 3). Deze eindpunten worden na elke stap opnieuw beoordeeld.

**TABEL 1** Leeftijdsafhankelijke grenswaarden van vitale parameters van kinderen (afgeleid van referentiewaarden per lengte, leeftijd en geslacht). Waarden boven de 95e percentiel (tachycardie, hyperventilatie) en onder de 5e percentiel (hypotensie) zijn afwijkend<sup>27</sup>

leeftijd	hartfrequentie per min (95e percentiel)	ademhaling per min (95e percentiel)	systolische bloeddruk mmHg (5e percentiel)
0-7 dagen	180	50	59
8-28 dagen	180	40	79
29 dagen-12 maanden	180	34	75
13 maanden-5 jaar	140	22	74
6-12 jaar	130	18	83
13-18 jaar	110	14	90

**TABEL 2** Symptomen van hypovolemische en septische shock bij kinderen

tachycardie
hypothermie of koorts
verminderde doorbloeding van organen
verminderd bewustzijn
oligurie
warme shock
snelle capillaire vullingstijd
heftige pulsaties
wijde polsdruk
koude shock
capillaire vullingstijd > 2 s
zwakke pulsaties
koude extremiteiten
cutis marmorata
hypotensie* (niet noodzakelijk)

\*Hypotensie bevestigt de diagnose 'shock'

### DE EERSTE 15 MINUTEN

In de eerste 5 minuten beoordeelt en behandelt men het kind aan de hand van het ABC-principe volgens de 'advanced paediatric life support' (APLS). Hierbij stelt men achtereenvolgens de luchtweg ('airway'), de ventilatie ('breathing') en de circulatie ('circulation') veilig.

De diagnose 'septische shock' wordt gesteld bij aanwezigheid van tachycardie, koorts en tekenen van inadequate weefselperfusie. Die tekenen zijn een veranderd bewustzijn, een sterk verkorte capillaire vullingstijd, krachtige pulsaties en een wijde polsdruk bij een warme shock, of juist een sterk verlengde capillaire vullingstijd, zwakke pulsaties, een gemarmerde huid en oligurie bij een koude shock.

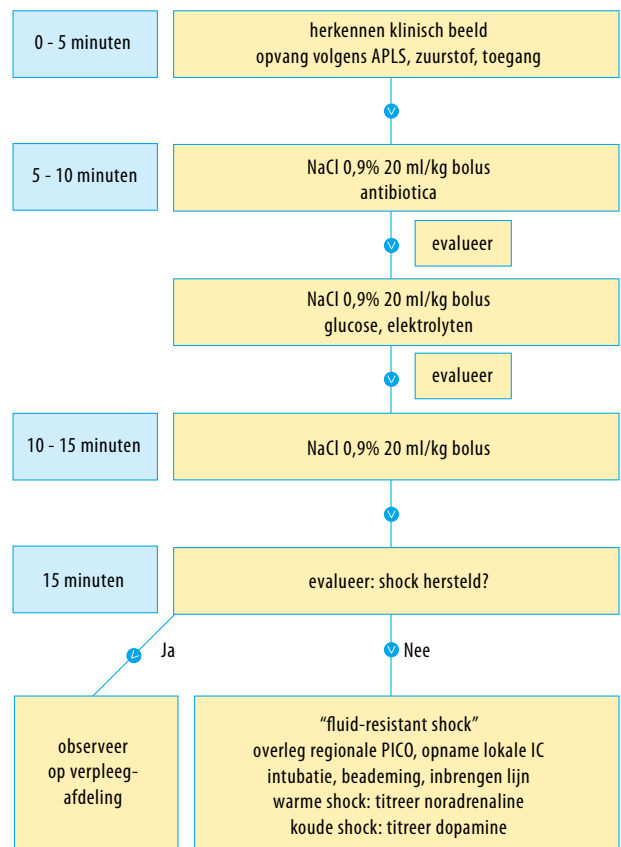
Een kind met septische shock krijgt 100% zuurstof 10-15 l/min toegediend via een 'non-rebreathing'-masker met reservoir en er worden 2 perifere infusen ingebracht. Bij het inbrengen van de perifere infusen wordt bloed afgenomen voor hematologisch en chemisch onderzoek en voor het inzetten van een bloedkweek. Aansluitend dient men binnen maximaal 15 minuten drie maal vaatvulling toe (NaCl 0,9% 20 ml/kg, maximaal 500 ml/keer), waarbij na iedere vaatvulling wordt beoordeeld of het kind klinisch is verbeterd aan de hand van de eindpunten (zie figuur 3).

Snelle en voldoende vaatvulling geeft een verbeterde overleving bij kinderen met septische shock.<sup>16</sup> Wel moet men zich ervan vergewissen dat het kind geen cardiogene of obstructieve shock heeft. Een vergrote lever is hier suggestief voor. Na iedere vulling worden de klinische eindpunten geëvalueerd. Tevens worden in deze fase intraveneus antibiotica toegediend. Argumenten om vroeg antibiotica toe te dienen komen overigens niet uit

de pediatrie literatuur. Bij volwassenen vond men dat de mortaliteit verdubbelde per uur vertraging in het toedienen van antibiotica.<sup>17</sup> Als hypoglykemie of elektrolytstoornissen optreden moeten deze gecorrigeerd worden.

### NA 15 MINUTEN

Na het eerste kwartier wordt opnieuw beoordeeld of de klinische eindpunten zijn bereikt. Als dan nog steeds geen verbetering is opgetreden, spreekt men van een 'vaatvulling-resistente' ('fluid-resistant') shock en verdient het de aanbeveling om te overleggen met een centrum voor kinderintensieve zorg en het kind op te nemen op de lokale intensivereafdeling. Bij een kind met 'koude shock' bestaat de behandeling uit continuering van de vaatvulling, toediening van dopamine



**FIGUUR 3** Primaire opvang van kinderen met shock in de eerste 15 minuten, volgens de internationale richtlijn van het American College of Critical Care Medicine.<sup>14</sup> De behandeling is gericht op de volgende klinische eindpunten: een voor de leeftijd normale hartfrequentie en bloeddruk, een capillaire vullingstijd korter dan 2 s, een normaal bewustzijn en een urineproductie van meer dan 1 ml/kg/uur. APLS = 'advanced paediatric life support'; PICU = pediatrie intensivereafdeling.

10 µg/kg/min via een perifeer infuus (onder goede controle van de insertieplaats) en het inbrengen van een centraalveneuze lijn. Let wel, men dient niet te wachten met de toediening van dopamine totdat de centraalveneuze lijn is ingebracht.

Wanneer het kind nog in de fase van 'warme shock' verkeert kan men noradrenaline 0,1 µg/kg/min via de centrale lijn toedienen. Vaatvulling wordt in ieder geval gecontinueerd zolang geen pulmonale crepitaties worden waargenomen of een vergroting van de lever is opgetreden. Niet zelden is in totaal 200 ml/kg noodzakelijk.<sup>18</sup> De toediening van grote hoeveelheden vocht geeft geen verhoogde kans op hersenoedeem of het ontwikkelen van het 'acute respiratory distress syndrome' (ARDS).<sup>14</sup> Overwogen kan worden om ook colloïden als vaatvulling te gebruiken.<sup>19</sup>

In deze fase dient men ook laagdrempelig endotracheale intubatie te overwegen om het ontstaan of verergeren van zuurstofschuld te voorkomen. Hier zijn de volgende argumenten voor: a) bij kinderen is de  $VO_2$  afhankelijk van de  $DO_2$ , zoals eerder is gesteld; b) vooral kleinere kinderen hebben een lagere functioneel residuele capaciteit van de longen, die door bijvoorbeeld pulmonale vaatlekkage of uitputting verder daalt; c) tijdens septische shock neemt de ademerbeid zodanig toe dat de zuurstofconsumptie met 15-30% stijgt.<sup>13,20</sup>

Toch is er in de algemene praktijk vaak discussie over het intuberen van een kind met een vaatvulling-resistente shock. Een van de argumenten die nogal eens worden gegeven is het vaatverwijdende effect van diverse medicamenten die nodig zijn voor intubatie. Om die reden is ketamine aangewezen als medicament.<sup>21</sup> Ketamine is een centraal werkende N-methyl-D-aspartaat(NMDA)-receptorantagonist waarbij cardiovasculaire stabiliteit gewaarborgd is.<sup>22</sup> Etomidaat, een ander middel dat bij intubatie wordt gebruikt, heeft mogelijk een nadelige effect op de bijnieren; daarom raadt men ook dit middel af bij kinderen met septische shock.<sup>14</sup>

Er is ook veel discussie over de behandelen met corticosteroiden en natriumbicarbonaat in de fase van vaatvulling-resistente shock. Gebruik van corticosteroiden is in ieder geval aangewezen bij kinderen met purpura fulmi-

- **Septische shock is een van de belangrijkste oorzaken van shock op de kinderleeftijd.**
- **Vroege herkenning en snelle, op resultaat gerichte behandeling van septische shock bij kinderen leidt tot een significante afname van de sterfte.**
- **Koorts, tachycardie en veranderd bewustzijn zijn de belangrijkste symptomen van septische shock bij kinderen.**
- **De primaire opvang bij septische shock bestaat uit toediening van zuurstof, vaatvulling en toedienen van antibiotica.**
- **Als na 15 minuten geen herstel van de shock is opgetreden dient het kind opgenomen te worden op de Intensive Care voor verdere vaatvulling, vaso-actieve medicatie en laagdrempelig intubatie en beademing.**

nans, recent langdurig steroïdgebruik of bij kinderen met bewezen afwijkingen van de hypothalamus, hypofyse of de bijnieren.<sup>23</sup> Daarnaast kan men het gebruik van corticosteroiden overwegen bij kinderen die niet reageren op het toedienen van vaso-actieve medicatie, de zogenoemde catecholamine-resistente shock.<sup>14</sup>

Natriumbicarbonaat wordt meestal gebruikt om de werking van vaso-actieve medicatie in een zuur milieu te bevorderen, dat wil zeggen: als er een acidose bestaat.<sup>24</sup> De metabole acidose is echter een uiting van hypoperfusie van de perifere weefsels, wat suggereert dat deze hypoperfusie behandeld moet worden in plaats van de acidose te corrigeren met natriumbicarbonaat. Bovendien bleek uit twee onderzoeken bij volwassenen met septische shock en een  $pH \geq 7,15$  dat natriumbicarbonaat geen gunstig effect heeft op hemodynamische parameters.<sup>25</sup> Gebruik van natriumbicarbonaat kan echter wel leiden tot hypernatriëmie of hypocalciëmie. Recentelijk werd op grond van onderzoek bij volwassenen geadviseerd om natriumbicarbonaat pas te gebruiken bij een  $pH < 7,00$ .<sup>26</sup>

Over de rol van bloedproducten bestaat nog onduidelijkheid. In een kleine studie bij kinderen met septische shock zag men ondanks het verhogen van de  $CaO_2$  door transfusie van erythrocyten geen gunstig effect op de  $VO_2$ .<sup>27</sup> Toch adviseert men in de internationale richtlijn een Hb-waarde  $\geq 6$  mmol/l na te streven.<sup>14</sup> Vers bevroren plasma (FFP) is geïndiceerd als er een actieve bloeding bestaat of bij een sterk verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT), in de praktijk veelal 2-2,5 keer de leeftijdsafhankelijke normaalwaarde.<sup>14</sup>

## CONCLUSIE

Tijdige herkenning van septische shock bij kinderen en een snelle, op resultaat gerichte primaire behandeling

**TABEL 3** Eindpunten bij de primaire opvang van kinderen met septische shock

capillaire vullingstijd < 2 sec  
helder bewustzijn  
adequate mictie (> 1 ml/kg/uur,  
bij kinderen > 40 kg: > 0,5 ml/kg/uur)  
normale polsdruk  
normale bloeddruk

zijn essentieel om de overleving te verbeteren. Herkenning gebeurt op basis van tachycardie, koorts en een veranderd bewustzijn. De primaire opvang bestaat uit het waarborgen van een goede zuurstofafgifte door intubatie en beademing, snelle en voldoende toediening van vaatvulling en laagdrempelig overleg met een regionaal centrum voor kinderintensieve zorg.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 2 december 2009

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2010;154:A1195

 [Meer op www.nvtg.nl/klinischepraktijk](http://www.nvtg.nl/klinischepraktijk)

## LITERATUUR

- Smith L, Hernan L. Shock states. In: Fuhrman BP, Zimmerman JJ, editors. *Pediatric Critical Care Medicine*. Third ed. Philadelphia, PA, USA: Mosby Elsevier; 2006. p. 394-410.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345:1368-77.
- Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, Bills DM, Watson RS, Westerman ME, et al. Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics*. 2003;112:793-9.
- Carcillo JA, Kuch BA, Han YY, Day S, Greenwald BM, McCloskey KA, et al. Mortality and functional morbidity after use of PALS/APLS by community physicians. *Pediatrics*. 2009;124:500-8.
- Inwald DP, Tasker RC, Peters MJ, Nadel S. Emergency management of children with severe sepsis in the United Kingdom: the results of the Paediatric Intensive Care Society sepsis audit. *Arch Dis Child*. 2009;94:348-53.
- The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114:555-76.
- Barcroft H, Edholm OG, McMichael J, Sharpey-Schafer EP. Posthaemorrhagic fainting: study by cardiac output and fore-arm flow. *Lancet*. 1944;243:489-90.
- Tibby SM, Hatherill M, Murdoch IA. Capillary refill and core-peripheral temperature gap as indicators of haemodynamic status in paediatric intensive care patients. *Arch Dis Child*. 1999;80:163-6.
- Parker MM, Shelhamer JH, Natanson C, Alling DW, Parrillo JE. Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock: heart rate as an early predictor of prognosis. *Crit Care Med*. 1987;15:923-9.
- Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med*. 1984;100:483-90.
- 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.
- Feltes TF, Pignatelli R, Kleinert S, Mariscalco MM. Quantitated left ventricular systolic mechanics in children with septic shock utilizing noninvasive wall-stress analysis. *Crit Care Med*. 1994;22:1647-58.
- Carcillo JA, Pollack MM, Ruttimann UE, Fields AI. Sequential physiologic interactions in pediatric cardiogenic and septic shock. *Crit Care Med*. 1989;17:12-6.
- Brierley J, Carcillo JA, Choong K, Cornell T, Decaen A, Deymann A, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. 2009;37:666-88.
- de Oliveira CF, de Oliveira DS, Gottschald AF, Moura JD, Costa GA, Ventura AC, 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.
- Carcillo JA, Davis AL, Zaritsky A. Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. *JAMA*. 1991;266:1242-5.
- Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34:1589-96.
- Maar SP. Emergency care in pediatric septic shock. *Pediatr Emerg Care*. 2004;20:617-24.
- Boluyt N, Bollen CW, Bos AP, Kok JH, Offringa M. Fluid resuscitation in neonatal and pediatric hypovolemic shock: a Dutch Pediatric Society evidence-based clinical practice guideline. *Intensive Care Med*. 2006;32:995-1003.
- Butt W. Septic shock. *Pediatr Clin North Am*. 2001;48:601-25, viii.
- Yamamoto LG. Rapid sequence intubation. In: Ludwig S, Fleisher GR, editors. *Textbook of pediatric emergency medicine*. Fourth ed. Philadelphia, PA, USA: Lippincott, Wilkins and Williams; 2000. p. 81-92.
- Van der Linden P, Gilbert E, Engelman E, Schmartz D, de Rood M, Vincent JL. Comparison of halothane, isoflurane, alfentanil, and ketamine in experimental septic shock. *Anesth Analg*. 1990;70:608-17.
- Langer M, Modi BP, Agus M. Adrenal insufficiency in the critically ill neonate and child. *Curr Opin Pediatr*. 2006;18:448-53.
- Tabbutt S. Heart failure in pediatric septic shock: utilizing inotropic support. *Crit Care Med*. 2001;29:S231-S236.
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008;36:296-327.
- Boyd JH, Walley KR. Is there a role for sodium bicarbonate in treating lactic acidosis from shock? *Curr Opin Crit Care*. 2008;14:379-83.
- Mink RB, Pollack MM. Effect of blood transfusion on oxygen consumption in pediatric septic shock. *Crit Care Med*. 1990;18:1087-91.