

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

11224  
8

FACULTAD DE MEDICINA  
SUBDIRECCION DE POSTGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
"FEDERICO GOMEZ"

**EFFECTOS HEMODINAMICOS DEL USO DE ALTAS DOSIS DE  
HIDROCORTISONA EN PACIENTES PEDIATRICOS CON  
CHOQUE SEPTICO REFRACTARIO A VASOPRESORES**

PRESENTA

DRA. VIOLETA LARISA CASTAÑUELA SÀNCHEZ

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIZACIÓN  
EN MEDICINA DEL PACIENTE PEDIATRICO EN ESTADO  
CRÍTICO

ASESOR: DR. ADRIÀN CHÀVEZ LÒPEZ

MEXICO D.F.

SEPTIEMBRE 2003

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TESIS  
CON  
FALLA DE  
ORIGEN**

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico y impreso el contenido de mi trabajo intelectual.

NOMBRE: Violeta Castañeda

FECHA: 6 OCT. 03

FIRMA: [Signature]



SUBDIRECCION DE  
ENSEÑANZA

2003

Dr Juan José Luis Sierra Monge  
Subdirección de Enseñanza

Dr. Adrián Chávez López  
Asesor  
Jefe del Departamento de Medicina Crítica

SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA  
DIVISION DE ENSEÑANZA  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.S.A.M.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

2

## INDICE.

I. Antecedentes	1
I.2.Función adrenal en pacientes con choque séptico.	3
I.3 I.I. Choque Séptico y esteroides	1
.Efectos fisiológicos de los glucocorticoides en el paciente séptico	6
I.4.Respuesta normal del eje hipotálamo-hipófisis suprarrenal	7
I.5.Bases teóricas y clínicas para la administración de glucocorticoides en el pacientes con choque séptico	9
II. Definición y justificación del problema	12
III. Hipótesis	13
III.1 Hipótesis Especifica	13
IV. Objetivos	13
IV.1 Objetivos específicos	13
V. Material y métodos	14
V.1 Diseño	14
V.2 Criterios Inclusión.	14
V.2.2 Criterios de no Inclusión	14
V.2.3 Criterios de Eliminación	14
V.2. 4 Definición Operacionales	15
V.2.4.1 Variables independientes	15
V.2.4.2. Variables dependientes	17
VI. .Análisis Estadístico	17
VII. Resultados	20
VIII Resultados en Hemodinámia	21
IX. Discusión	30
X. Conclusiones	34
XI. Anexos	36.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

3

# EFFECTOS HEMODINAMICO DE DOSIS ALTAS DE HIDROCORTISONA EN LOS PACIENTES PEDIATRICOS CON CHOQUE SEPTICO REFRACTARIO A VASOPRESORES

## I. ANTECEDENTES

### El Choque Séptico y Esteroides

El continuo fisiopatológico y clínico Infección-Sepsis-Choque-Séptico-Disfunción Multiorgánica sigue siendo, a nivel mundial, la principal causa de morbi mortalidad. Jungus y cols.<sup>1</sup>, reportaron en 2001 que la mortalidad secundaria a sepsis grave en los EE de Norteamérica, alcanzó el 28.6% de los nuevos casos registrados de sepsis grave en la población hospitalaria abierta, a pesar de que todos los pacientes que recibieron atención altamente especializada en UCI's, generando, además, costos de atención, en promedio, de \$22,100.00 dólares por caso.

A pesar de los avances observados en la última década, en el entendimiento de la fisiopatología de la sepsis, el tratamiento ideal para estos pacientes permanece dentro del campo de la controversia. Con base en lo anterior y a lo largo del tiempo, múltiples terapéuticas han sido diseñadas; el uso de esteroides como parte del tratamiento del choque séptico ha sido discutido por décadas, habiendo sido reportados por primera vez en 1940<sup>2</sup> Basados inicialmente en el estudio de Shumer<sup>3</sup>, los días de glucocorticoides (metilprednisolona y dexametasona) ganaron amplia aceptación como terapia para el choque séptico en los 70's y principios de los 80's. Este autor utilizó placebo contra metilprednisolona y dexametasona a dosis de 30 mg/Kg y 3 mg/Kg, respectivamente, durante 6 días. En ambos casos obtuvo una reducción de la mortalidad de 11.9% (metilprednisolona) y 9.3% (dexametasona) Sin embargo, a pesar del lógico entusiasmo inicial, varios ensayos clínicos controlados posteriores, bien realizados, cosecharon serias dudas sobre la utilidad de los esteroides en el choque séptico. Así, Sprung y colaboradores compararon nuevamente el uso de

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

placebo, altas dosis de metilprednisolona (30mg por kilogramo) y dexametasona (6 mg por kilogramo) en 59 pacientes sin poder demostrar diferencia en la mortalidad entre los 3 grupos. Sin embargo, ellos notaron que cuando la terapia con esteroides era utilizada en las primeras horas posteriores al inicio del choque, observaron una clara tendencia a revertir el estado de choque dentro de los primeros 6 días; dicho efecto se perdía hacia el décimo día de tratamiento<sup>4,5</sup> En 1980, el Grupo Cooperativo sobre Sepsis Sistémica de la Administración de Veteranos de los Estados Unidos de Norteamérica publicó un ensayo clínico controlado, multi céntrico, en el que concluyeron que el uso de dosis altas de esteroides, utilizando metilprednisolona a 30 mg/Kg en bolo inicial y seguida de 5 mg/Kg durante las primeras 3 horas posteriores al diagnóstico, no afectaba la mortalidad a los 14 días en los pacientes con choque séptico; además se observó, de manera clara y alarmante, una mayor incidencia de neumonía nosocomial en el grupo experimental<sup>6</sup> un efecto secundario grave y que contribuyó a elevar importantemente la morbilidad del estudio, debido a los cual, este trabajo fue tomado como el veredicto final. Hasta 1995, siguiendo las guías de la American Society of Infectious Diseases publicadas en 1992, los glucocorticoides no se recomendaban para el tratamiento de pacientes con choque asociado a, o producido por, una infección sistémica. Finalmente, resumiendo los resultados de todos los estudios aleatorizados publicados entre 1966 y 1993, dos meta análisis fueron publicados por Lefering (1995) y Cronin (1995); ambos autores coinciden en que no existía evidencia de que altas dosis de glucocorticoides tuvieran efecto benéfico alguno sobre la evolución del choque séptico humano, recomendado el abandono de tal práctica terapéutica.

No obstante lo anterior, los glucocorticoides aún se consideran una opción terapéutica válida en ciertos subgrupos bien definidos de pacientes infectados gravemente enfermos, como son: 1) Neonatos y lactantes con meningitis bacteriana aguda, 2) Pacientes con Estado Tifóidico, 3) Neumonía por *Pneumocystis carinii* en pacientes con SIDA y 4) Pacientes en fase tardía del Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda<sup>7</sup>

TEXTO CON  
FALLA DE ORIGEN

## 1.2 FUNCIÓN ADRENAL EN PACIENTES CON CHOQUE SEPTICO

En 1998 Annane publicó un cuasi experimento que con el tiempo, y debido a su importancia y calidad científica, devino en la piedra angular del conocimiento del funcionamiento adrenal en el paciente con choque séptico. Este autor estudio 189 adultos con choque séptico diagnosticado de acuerdo a los criterios del consenso de expertos de la reunión ACCP/SCCM publicada en 1992. Los pacientes fueron sometidos a una prueba de estimulación corta con un análogo de corticotropina (tetracosactín 0.25mg) y se midieron como variables principales cortisol (0, 30 y 60 minutos), mortalidad a los 28 días, cambio máximo en la concentración de cortisol en respuesta a la estimulación ( $\Delta$ max Cortisol), incidencia de disfunción multiorgánica y lactato sérico. De acuerdo a los resultados de la prueba se pudo estratificar a los pacientes en tres grupos, a saber; Grupo I con respuesta "*Buena*" ( $\Delta$ max Cortisol  $>$  9 $\mu$ g/dl y Cortisol T0  $\leq$  34  $\mu$ g/dl) y cuya mortalidad fue de 26%. Grupo II con respuesta "*Intermedia*" ( $\Delta$ max Cortisol  $\leq$  9 $\mu$ g/dl y cortisol T0 34  $\mu$ g/dl ó  $\Delta$ max Cortisol  $-$  9 $\mu$ g/dl y Cortisol T0  $>$  34 $\mu$ g/dl), mortalidad de 67% y Grupo III con respuesta "*Pobre*" ( $\Delta$ max Cortisol  $\leq$  9 $\mu$ g/dl y Cortisol T0  $>$  34 $\mu$ g/dl), mortalidad de 87%. La clasificación de los pacientes de acuerdo a los resultados de la prueba de estimulación no solo identificó a los pacientes con mayor probabilidad de morir, sino que lo hizo con mayor eficiencia que la escala de Disfunción Orgánica Múltiple de Marshall y la concentración sérica de lactato. Más importante aún es el hecho de que se describe por vez primera un subgrupo de pacientes, infectados, que si bien no reunieron criterios absolutos de insuficiencia suprarrenal aguda, si se demostró que su respuesta no era adecuada para la situación de estrés que estaban viviendo<sup>8</sup>

Resultados semejantes han sido obtenidos en estudios realizados en población pediátrica. Hatherill, en 1999<sup>9</sup>, publico un estudio realizado en 33 niños con datos clínicos de una infección sistémica más uno o más datos de hipoperfusión tisular (hipertactatemia, oliguria o disminución en el estado de alerta) que fueron sometidos a una prueba de estimulación corta con ACTH sintética. Los resultados permitieron discriminar a 2 grupos claramente distintos, los que tuvieron respuesta "*Buena*" (Cortisol basal  $\times$  1083 nmol/L y  $\Delta$ max Cortisol  $>$  200nmol/L) con mortalidad de

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



31.2% y "Mala" (Cortisol basal X 1018 nmol/L y  $\Delta$ max Cortisol < 200nmol/L) con mortalidad de 35%; aún cuando la mortalidad no fue diferente entre ambos grupos, notablemente el tiempo de duración del choque (medido en horas) y, sobre todo, la dosis de aminas utilizada y el número de pacientes que las requirieron, para revertir la hipotensión, resultó significativamente mayor en el grupo de niños cuya respuesta fue catalogada como "Mala" En este grupo de niños, 52% de ellos tuvieron mala respuesta, lo que concuerda notablemente con los datos reportados por Annane, donde aproximadamente 50% de los adultos estudiados tuvieron mala respuesta.

En un trabajo recientemente concluido en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (datos aún no publicados), Linares, Dorantes, Ávila y Chávez, estudiaron a 67 pacientes con choque séptico cuya edad promedio fue de 30.5 meses. Se les administró una dosis de corticosteroide como prueba de estimulación corta; los resultados mostraron que 21% de los niños tuvieron una  $\Delta$ max Cortisol a la hora < 9  $\mu$ g/dl, y que este grupo de niños tuvo una mortalidad significativamente mayor a la de los niños con respuesta > 9  $\mu$ g/dl (85% vs. 40%,  $p < 0.01$ ) Este incremento mayor a nueve microgramos por decilitro, demostró ser un factor independiente de mortalidad a 30 días al hacer el análisis mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox.<sup>10</sup>

Joosten en 2000 publicó los resultados obtenidos en 26 niños con choque séptico secundario a *Neisseria meningitidis*. En este caso no se administró ningún análogo de corticotropina y se midieron Cortisol (T0, T12), Hormonas Tiroideas (T0, T12, T48), Insulina (T0, T12, T48), Lactato Sérico, Ac. Grasos No Esterificados y Lactato Sérico. Los pacientes que fallecieron tuvieron concentraciones de Cortisol bajas con ACTH elevada y Hormonas Tiroideas bajas, mientras que los sobrevivientes mostraron Cortisol normal o ligeramente elevado con ACTH normal y Hormonas Tiroideas normales. Estos resultados concuerdan con lo descrito anteriormente, sin embargo, un dato sumamente importante es que los niños que fallecieron tuvieron concentraciones séricas de Ac. Grasos No Esterificados menores al 30% de lo esperado, mientras que los sobrevivientes los tuvieron normales. Además, estos niños, los muertos, también tuvieron un balance nitrogenado claramente negativo a pesar del

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

soporte nutricional intensivo. Estos investigadores concluyeron que los niños sépticos con función adrenal inadecuada son incapaces de montar y sostener una respuesta metabólica al estrés adecuada y por tanto muestran una mayor susceptibilidad a morir por el insulto infeccioso<sup>11</sup>

Con base a lo anteriormente anotado, puede concluirse lo siguiente:

1. Existe un grupo de pacientes, adultos y niños, con choque séptico que tienen una pobre respuesta adrenal, este número varía desde 20 hasta 50% de los casos.
2. El grupo de pacientes con respuesta adrenal anormal presenta una mortalidad asociada significativamente mayor a la de los pacientes con respuesta normal.
3. La respuesta adrenal anormal condiciona alteraciones hemodinámicas (principalmente vasoplejia) que requieren un mayor soporte farmacológico, mayor gravedad del cuadro infeccioso, mayor tiempo de estancia en la UCI y mayor morbilidad.
4. Los pacientes con respuesta adrenal anormal presentan, también, otras alteraciones metabólicas que imposibilitan que dichos pacientes monten una respuesta metabólica al estrés adecuada y proporcional a la magnitud del insulto que están experimentando.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### 1.3 EFECTOS FISIOLÓGICOS DE LOS GLUCOCORTICOIDES EN EL PACIENTE SÉPTICO.

En la sepsis, los esteroides influyen de manera importante en el sistema inmune y en el aparato cardiovascular. Una revisión amplia de dichos efectos escapa al objetivo de la presente tesis, por lo que tales conocimientos se describen a continuación en forma sucinta:

Los glucocorticoides inhiben la migración leucocitaria hacia los sitios de inflamación, la adhesión de los mismos a las células endoteliales y por tanto, la producción de mediadores humorales como el factor tisular, moléculas de adhesión intercelular, citocinas proinflamatorias y, por consecuencia, la activación de los macrófagos. A este respecto, el efecto farmacológico neto es el de disminuir, y en muchos casos, bloquear, los procesos fisiológicos y fisiopatológicos que perpetúan el proceso inflamatorio inducido por la sepsis. El punto central de todos los procesos descritos arriba es la unión del fármaco a los receptores específicos en la membrana de las células inflamatorias formando complejos glucocorticoide-receptor glucocorticoide, mismos que interfieren con la transcripción del factor  $\text{NF-}\kappa\text{B}$ , que es la control central que activa la síntesis de la mayoría de los productos de la cascada inflamatoria<sup>12</sup>

Por otro lado, también mejoran la contractilidad miocárdica, aumentando el flujo sanguíneo coronario, ya que incrementan la presión arterial media y la presión de perfusión coronaria. Este último efecto parece estar mediado, a su vez, por tres efectos indirectos, a saber: 1) Inhibición de las citocinas proinflamatorias, principalmente  $\text{TNF-}\alpha$  e  $\text{IL-1}\beta$ , bloqueando así la producción masiva de óxido nítrico y la presentación de vasoplejia (ver más adelante), 2) mejorando la sensibilidad de las células endoteliales a las aminas exógenas (epinefrina y norepinefrina) así como a la angiotensina II, (el mecanismo exacto, que explique este fenómeno, no ha sido clarificado) y 3) promueve la expansión del volumen circulante (a través de la retención de sodio y agua) y mejora la distribución de la misma al facilitar la perfusión de los órganos vitales como cerebro, corazón y pulmón (vía sistema renina-angiotensina-aldosterona)

TESES CON  
FALLA DE ORIGEN

### 1.3 RESPUESTA NORMAL DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-SUPRARRENAL: EL CONCEPTO DE INSUFICIENCIA SUPRARRENAL RELATIVA:

El cortisol es el principal corticoesteroide secretado por la corteza adrenal en los humanos. En las personas sin ningún estrés, el cortisol se secreta de acuerdo a un patrón diurno bajo la influencia de la liberación de corticotropina por la hipófisis. La secreción de corticotropina (ACTH) se produce por efecto de la liberación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) por el hipotálamo. Ambas hormonas son inhibidas por retroalimentación negativa por la concentración sérica del cortisol. Una producción adecuada de cortisol es esencial para que el organismo pueda responder al estrés ya que juega un papel importante en el mantenimiento del tono vasomotor, en la integridad endotelial, permeabilidad vascular, y en la distribución del volumen intravascular.

El dolor, la fiebre y la hipovolemia (hipotensión) resultan en un incremento sostenido en la secreción de corticotropina y cortisol<sup>13</sup>. La elevación de cortisol está directamente relacionada a la gravedad de la enfermedad subyacente, llegando, habitualmente, a cifras entre 30 y 260 µg/dl. Bajo condiciones de estrés importante, el ritmo diurno de secreción de cortisol se pierde. Por otro lado, en la mayoría de los pacientes, el cortisol sérico se eleva por encima de 18 µg/dl después de la administración de un análogo de corticotropina<sup>14</sup>, sin embargo, en aquellos que tienen concentraciones de cortisol elevadas, el incremento después de la administración de corticotropina puede ser pequeño, un dato de mal pronóstico asociado a mayor mortalidad.

El concepto de Insuficiencia Suprarrenal Relativa (ISSR) se refiere a una alteración del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal caracterizada por la presencia de concentraciones séricas normales o suprafisiológicas de cortisol, en presencia de una reserva suprarrenal depletada. Es decir, ante un evento de estrés determinado, se encuentran concentraciones de cortisol dentro de límites de normalidad o elevados, sin embargo, al retar las suprarrenales con un análogo de corticotropina, no se obtiene

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

una aumento en la producción de cortisol de novo. En dichos casos las concentraciones de cortisol elevadas generalmente se deben a una alteración en el aclaramiento de la hormona, bien sea debido a recirculación de los metabolitos del cortisol, extensión anormal de su vida media o bien por una disminución en proteínas transportadoras. Sea cual fuere la causa, aunque existiera una integridad en la producción de cortisol, los niveles producidos de éste, aunque normales para un paciente estable, podrían ser inapropiadas para un paciente con estrés tan importante como el que representa el choque séptico, lo cual impide el montaje de una respuesta metabólica al estrés suficiente<sup>15</sup> Actualmente la definición operativa de ISSR más aceptada es la de una elevación de cortisol sérico ( $\Delta_{\text{max}} \text{Cortisol}$ )  $\leq 9\mu\text{g/dl}$ , dentro de los 30-60 minutos posteriores a la aplicación intravenosa de un estímulo con un análogo de ACTH a dosis de  $1\mu\text{g/Kg/dosis}$ , sin importar los valores absolutos basales o post estimulación de cortisol, o la hora del día en que se realizó la prueba.

TRUCIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 1.5 BASES TEÓRICAS Y CLÍNICAS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE Glicocorticoides EN EL PACIENTE CON CHOQUE SÉPTICO.

La sepsis puede complicar cualquier foco infeccioso (punto de partida de un proceso inflamatorio sistémico) y eventualmente lesionar órganos a distancia, sin importar el punto de partida; esta lesión es producida por mediadores del proceso inflamatorio y sus efectos sobre la entrega tisular de oxígeno (perfusión tisular). En este contexto, gran cantidad de trabajos de investigación han tratado de explicar los efectos de la sepsis, sus mediadores y el proceso inflamatorio, sobre la circulación. Por ejemplo, ahora sabemos que la sepsis produce depresión miocárdica y alteraciones en tono vascular, arterial y venoso<sup>16</sup> Los efectos hemodinámicos de la sepsis se caracterizan más por efectos diferenciales sobre lechos vasculares locales, que por alteraciones en la distribución del flujo sanguíneo sistémico. Vincent<sup>17</sup>, utilizando imagen octogonal de polarización espectral, ha podido cuantificar los cambios presentes en la microvasculatura *in vivo* del lecho capilar sub lingual en pacientes sépticos, pacientes graves no sépticos y controles sanos. Vale la pena señalar que este lecho se comporta de manera idéntica al esplácnico (tubo digestivo), por tanto su comportamiento resulta de particular interés para guiar la reanimación de éstos pacientes. Los autores pudieron demostrar que la densidad de todos los vasos está significativamente disminuida en el paciente séptico, y que la proporción de los vasos pequeños (< 20  $\mu$ m de diámetro), bien perfundidos, también está disminuida en los pacientes con sepsis grave. además, esta proporción guarda correlación positiva con la gravedad del cuadro séptico. Todos los cambios descritos fueron revertidos con la utilización de un vasodilatador tóxico (acetilcolina). No obstante lo anterior, no es sino cuando se presenta "*falla de la microvasculatura*" (caracterizada clínicamente por vasoplejía que no responde a aminas vasopresoras -epinefrina y norepinefrina) que el choque séptico se asocia a datos clínicos y de laboratorio de lesión orgánica<sup>18</sup> Finalmente, estas alteraciones de la microvasculatura, producen lesión celular debido a que limitan el flujo sanguíneo nutricio, dando paso a hipoxia celular, falla de bombas iónicas, edema y necrosis celular, etc. Una teoría alternativa, involucra a la falla mitocondrial (hipoxia citopática) como el eje sobre el que giran los mecanismos de lesión celular.<sup>19</sup>

TRABAJO CON  
FALLA DE ORIGEN

Los pacientes con sepsis-choque séptico prolongado desarrollan desensibilización o bloqueo a la sensibilidad de los receptores alfa y beta adrenérgicos. El grado de desensibilización o bloqueo parece estar directamente correlacionado con la gravedad de la sepsis, este comportamiento se presenta en el adulto<sup>16,17</sup>, aunque también ha sido observado como cuadro hemodinámico final en casos de choque séptico pediátrico resistente a líquidos<sup>20</sup>. La respuesta normal, compensatoria, de la microvasculatura ante eventos de hipotensión o isquemia, es una intensa vasoconstricción<sup>21</sup>. En diversas condiciones, puede no observarse esta respuesta y se presenta hipotensión refractaria a fármacos vasopresores. Este fenómeno ha sido observado en el choque hemorrágico tardío, intoxicaciones, falla cardíaca crónica, paro cardíaco debido a actividad eléctrica sin pulsos, etc., sin embargo, la causa más frecuente es la sepsis; este fenómeno de hipotensión refractaria al manejo farmacológico se denomina Choque Vasopléjico. En el caso específico de la sepsis, varios mecanismos fisiopatológicos están involucrados en el desarrollo de la vasoplejia. Debido al proceso inflamatorio sistémico mediado por citocinas se produce un aumento en la síntesis de óxido nítrico, esta molécula abre los canales de  $K^+$  regulados por calcio facilitando la salida de  $K^+$  del citosol y la consecuente hiperpolarización de la membrana celular, relajando el miocito liso vascular y produciendo hipotensión, misma que no es sensible a aminas presoras debido a que el efecto de éstas depende de la entrada de  $Ca^{++}$  al citosol, fenómeno bloqueado por la hiperpolarización de la membrana. De igual manera, la disminución en la síntesis de ATP y el acúmulo de lactato e hidrogeniones afectan a los canales de  $K^+$  sensibles al ATP, facilitando por igual el escape de  $K^+$ , hiperpolarización y bloqueo de la entrada de  $Ca^{++}$  al citosol y el efecto de las aminas presoras

Múltiples estudios experimentales, ensayos clínicos, tanto *in vivo* como *in vitro*, en modelos humanos y animales, han demostrado que los fenómenos arriba descritos pueden ser bloqueados parcial o totalmente con la administración de glucocorticoides<sup>2,22</sup>. En 2002, el grupo de Annane publicó un ensayo clínico controlado multicéntrico donde comparó los efectos de hidrocortisona (50 mgIV/6Hr) más fludrocortisona (50 µgVO/24Hr) versus placebo por 7 días en un grupo de 300

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

adultos con choque séptico (151 y 149, respectivamente). Se observó una disminución del 10% en la mortalidad, placebo vs. grupo experimental, estadísticamente significativa (intervalos de confianza al 95% 0.47-0.95,  $p = 0.02$ ) Esta importante reducción en la mortalidad se asoció, claramente, con una menor necesidad de soporte vasopresor, tanto en dosis, como en tiempo de uso . No se detectó aumento en los efectos adversos.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## **II. DEFINICIÓN Y JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA**

El choque séptico continua siendo la principal causa de muerte en todas las unidades de cuidado intensivo pediátrico del mundo. Es necesario definir nuevas estrategias terapéuticas para los pacientes pediátricos que no responden a tratamiento inicial y que están en grave riesgo de insuficiencia suprarrenal relativa, pues dicho grupo de pacientes tiene una sobrevida mucho menor al 50%.

Actualmente se ha dado el resurgimiento del uso de corticoesteroides como parte del tratamiento del choque séptico refractario a vasopresores. Hasta 1998 no se recomendaba su empleo. Sin embargo, a partir de entonces se han realizado diversos estudios cuyos resultados hablan a favor de utilizarlos con esquemas de dosis altas de hidrocortisona con efectos positivos en la reversibilidad del estado de choque séptico. Debido a lo anterior, es necesario saber si los pacientes pediátricos con choque séptico refractario, se benefician desde el punto de vista hemodinámico, de la administración de glucocorticoides.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### **III. HIPÓTESIS**

La administración de altas dosis de hidrocortisona en niños con choque séptico refractario a vasopresores, permiten mejorar la hemodinamia y la perfusión tisular.

#### **III.1 HIPÓTESIS ESPECÍFICAS**

1. Las variables hemodinámicas de los niños con ChSR mejoran con la administración de hidrocortisona.
2. Los niños con ChSR requieren menos dosis de vasopresores cuando son tratados con hidrocortisona.
3. Las variables de perfusión tisular de los niños con ChSR mejoran después de la administración de hidrocortisona.
4. La administración de hidrocortisona en niños con ChSR no se acompaña de un aumento en los efectos secundarios.

### **IV. OBJETIVOS**

Determinar los efectos de altas dosis de hidrocortisona intravenosa sobre la hemodinamia y perfusión tisular en niños con choque séptico refractario a vasopresores.

#### **IV.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Determinar los efectos de altas dosis de hidrocortisona intravenosa sobre las variables hemodinámicas en niños con choque séptico refractario a vasopresores.
2. Determinar los efectos de altas dosis de hidrocortisona sobre las dosis necesarias de vasopresores para revertir el choque séptico refractario a vasopresores.
3. Determinar los efectos de altas dosis de hidrocortisona intravenosa sobre las variables de perfusión tisular en niños con choque séptico refractario a vasopresores.
4. Determinar los efectos secundarios asociados a la utilización de altas dosis de hidrocortisona en niños con choque séptico refractario a vasopresores.

## **V. MATERIAL Y METODOS.**

### **V.1 DISEÑO**

Se propone para constestar las hipótesis la realización de una cohorte histórica.

### **V.2 UNIVERSO DE ESTUDIO**

Pacientes hospitalizados en las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos y Quirúrgicos del Hospital Infantil de México Federico Gómez, en quienes se halla confirmado el diagnostico de choque séptico de acuerdo a los criterios del consenso de expertos de la ACCP/SCCM, los límites de presión arterial fueron tomados de los valores de referencia del manual del curso de reanimación avanzada pediátrica de la American Heart Association) El Hospital Infantil de México Federico Gómez es una Instituto Nacional de salud, perteneciente a la Secretaria de Salud y que atiende población abierta de todo la República Mexicana.

#### **V.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

1. Diagnóstico de choque Séptico refractario a vasopresores según la definición descrita en variables operacionales.
2. Pacientes que hallan recibido una dosis inicial de hidrocortisona a 50mg/Kg seguida de infusión de 180 microgramos por kilogramo por hora por un mínimo de 24 horas.
3. Edad; entre 1 mes de edad hasta los 18 años.
4. Sexo; se incluyeron ambos sexos en el estudio.

#### **V.2.2 CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:**

1. Pacientes con enfermedad subyacente que no se esperara que sobrevivieran más de 30 días.
2. Pacientes que no terminaron el tratamiento con esteroides por alguna otra causa diferente a la defunción.
3. Pacientes no ingresados en la unidad de terapia intensiva pediátrica.

#### **V.2.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:**

1. Pacientes que no contaran con expediente clínico completo.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## V.2.4. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

### V.2.4.1. VARIABLES INDEPENDIENTES

1. Choque Séptico Refractorio: Evento de choque séptico, definido de acuerdo a los criterios del Consenso de Expertos de la ACCP/SCCM, el cual no se resolvió con la utilización de aminas presoras (adrenalina y/o norepinefrina) en cualquier dosis o aquellos pacientes con choque séptico que habiendo respondido inicialmente a las aminas presoras, hubiesen presentado un nuevo evento de hipotensión acompañado de datos de hipoperfusión tisular (oliguria, elevación de lactato y acidosis metabólica) dentro de las siguientes 8 horas. Para definir hipotensión se utilizaron los valores de corte para presión sistólica de cada grupo etéreo definidos en el Manual del Curso Avanzado de Reanimación Pediátrica (AAP/AHA. PALS Provider Manual. Zaritsky A, Nadkarni V, Hickey R, eds. Ed. American Heart Association, USA, 2002.pp35-36)
2. Tratamiento con hidrocortisona: Administración intravenosa de hidrocortisona. Dosis inicial de 50 mg/Kg seguido de una infusión de 180 microgramos por kilogramo por hora por lo menos durante 24 horas.

### V.2.4.2. VARIABLES DEPENDIENTES

Presión Arterial Media (PAM): Valor numérico que resulta de la siguiente fórmula:

$$PAS - PAD/3 + PAD$$

Se expresa en mmHg y fue tomado del monitor electrofisiológico de cabecera del paciente. Ordinal numérica.

Presión de Perfusión Sistémica (PPS): Valor numérico que resulta de la siguiente fórmula:

$$(PAM - PVC)$$

Se expresa en mmHg y se calcula tomando los valores de presión arterial sistólica y presión venosa central del monitor electrofisiológico de cabecera del paciente. Ordinal numérica.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Lactato Sérico:** Medición de la concentración plasmática del ácido láctico por el método enzimático. Se expresa en milimolas por litro (mMol/L). Numérica continua.

**Déficit de Base (DB/E):** Cálculo del déficit del anión bicarbonato de Na en sangre arterial en una muestra medida en un analizador de gases. Se expresa en mEq/L. Numérica continua.

**Saturación de la Mezcla Venosa (SatVO<sub>2</sub>):** Porcentaje de oxihemoglobina calculado en base a oxemia, pH y temperatura medidos en sangre de la mezcla venosa por un analizador de gases.

**Índice de extracción de oxígeno (IEO<sub>2</sub>).** Valor que resulta de la fórmula:

$$IEO_2 = \frac{CaO_2 - CvO_2}{100}$$

Se expresa en porcentaje. Ordinal numérica.

**Frecuencia cardíaca (FC):** Latidos por minuto registrados por el monitor electrofisiológico de cabecera del paciente. Se expresa en latidos por minuto. Ordinal numérica.

**Diuresis horaria (DH):** Mililitros de orina miccionados por el paciente en una hora, divididos entre el peso en Kg. Se expresa en mililitros por Kg por hora. Ordinal numérica.

**Oliguria:** Diuresis horaria menor a 1 ml/Kg/Hr.

**Llenado capilar (LIC):** Periodo de tiempo que tarda en llenarse de flujo sanguíneo el pulpejo de los dedos de los pacientes después de hacerlos exangües con dígito presión. Se expresa en segundos. Ordinal numérica.

**Hipotensión Arterial (HA):** Tensión arterial sistólica menor a los valores de corte siguientes, para cada grupo etáreo, en particular:

TFSIC CON  
FALLA DE ORIGEN

Lactantes (1-12 meses):	70 mmHg
Niños (1-10 años):	70 + (2 x edad en años) mmHg
Niños (> 10 años):	90 mmHg

**Acidosis Metabólica (AM):** Cualquier valor de pH con Déficit de base > - 4 mEq/L. Nominal.

**Glucemia (Glu):** Medición de glucosa sérica en sangre venosa, ya sea por método colorimétrico o semicuantitativo. Se expresa en mg%. Numérica continua.

**Kalemia (Ks):** Medición del ión Potasio en sangre por el método enzimático en sangre venosa. Se expresa en mEq/L. Numérica continua.

**Natremia (Nas):** Medición del ión Sodio en sangre por el método enzimático en sangre venosa. Se expresa en mEq/L. Numérica continua.

**PRISM III: Pediatric Risk Index of Mortality III.** Es una escala de estimación del riesgo de mortalidad basada en 13 parámetros fisiológicos y de laboratorio. Se expresa en puntaje. Ordinal numérica.

#### VI. ANALISIS ESTADISTICO

A todas las variables se les realizaron medidas de tendencia central y dispersión, utilizando las medidas de resumen apropiadas acorde a su distribución, paramétrica y no paramétrica. Para la comparación de los valores basales y los valores de cada variable dependiente en los diferentes tiempos de corte (0, 8, 24 y 36 Hr) se utilizó t parada. Las comparaciones entre grupos, choque séptico y choque séptico refractario, se realizaron por medio de  $\chi^2$  (mortalidad y sexo) y t de student (edad). Los cálculos se realizaron con paquetes estadísticos Primer for Biostatics (McGraw-Hill, versión 3.02, 1992) y SPSS (SPSS Inc., versión 10.0, 1999). Los gráficos fueron realizados con el paquete SPSS.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

#### **V. 2.4 PROCEDIMIENTOS**

Se registró la base de datos del Departamento de Bioestadística del Hospital Infantil de México Federico Gómez donde se obtuvieron los registros hospitalarios de los pacientes que hubiesen ingresado o egresado con el diagnóstico de choque séptico durante el periodo de estudio. De éstos, se incluyeron en el estudio a todos aquellos que cumplieran con el diagnóstico con base a los criterios ya referidos. Se anotaron sexo, edad, estado nutricional, enfermedad subyacente y diagnóstico infeccioso y el agente microbiológico causante del choque séptico. Se tomó como hora de inicio del choque la hora en que se registró la primera cifra de PAS menor al valor de corte para edad. Para los pacientes con ChSR se registro la tensión arterial media, presión de perfusión sistémica, frecuencia cardíaca, diuresis horaria, llenado capilar presentes en la hoja clínica una hora antes del inicio del bolo inicial de hidrocortisona, a las dos horas, a las ocho horas, a las veinticuatro horas y a las 36 horas posteriores al tratamiento con glucocorticoides. Se obtuvieron también de la hoja clínica del paciente los valores de lactato en sangre arterial, saturación en sangre venosa y déficit de base en gasometría arterial una hora antes de iniciar hidrocortisona y a las dos horas, ocho horas, veinticuatro horas y treinta y seis horas de haber iniciado la infusión con glucocorticoides. Con los valores de saturación venosa y saturación arterial se calculo el índice de extracción de oxígeno para cada uno de los puntos de corte preestablecidos.

En el mismo grupo de pacientes con choque séptico refractario a vasopresores la dosis de adrenalina y norepinefrina en microgramos por kilogramo por minuto se obtuvo de la hoja clínica registrada en la unidad de terapia intensiva pediátrica, una hora antes de administrar hidrocortisona, dos horas después de administrarla, así como ocho horas, doce horas, veinticuatro y treinta y seis horas después. Se registró en cada paciente el tiempo de evolución del estado de choque, el tiempo entre el inicio del choque y el inicio de la administración del bolo inicial de hidrocortisona. En cada paciente se midió en horas el tiempo total de el tratamiento con hidrocortisona. También se registro en cada paciente los valores de sodio, potasio, y glucosa antes y dos horas después del inicio del tratamiento con glucocorticoides. En todos los

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**pacientes con diagnóstico de choque séptico se calculo la escala de mortalidad basada en el PRIMS III durante las primeras 24 horas posteriores al ingreso a la UCIP.**

TESTE CON  
FALLA DE ORIGEN



## VII. RESULTADOS

En el Archivo Clínico del Hospital Infantil de México se registraron 171 (100%) pacientes con diagnóstico de choque séptico durante el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2001 al 31 de agosto del 2003. Treinta y un pacientes (18.2%), desarrollaron choque séptico refractario a vasopresores. De este grupo, 16 (51.6%) pertenecían al sexo femenino y 15 (48.3%) al sexo masculino. La edad promedio fue de 3.9 años, recorrido de 1 mes a 15 años. Veintisiete niños fallecieron (87%), que comparado con la mortalidad, en general, de los pacientes que ingresaron con el diagnóstico mencionado durante el periodo de estudio, que fue de 76 pacientes (44%), representó una diferencia estadísticamente significativa ( $\chi^2$ ,  $p = 0.03$ ). Siendo la distribución de la siguiente manera a las ocho horas del tratamiento fallecieron 8 (25.8%)pacientes, a las 24 horas fallecieron otro 8(25.8%) pacientes y a las 36 horas 2 (6.4%) pacientes.

TABLA I.  
DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES POR EDAD.

EDAD*	PACIENTES
<1	11
1-2	2
2-6	8
6-12	5
12-18	5

\*Edad en años.

Trece pacientes (41.93%) tuvieron hemocultivos positivos con bacterias Gram (-), en un paciente (3.22%) se aisló un Gram (+), en cuatro pacientes (12.90%) se aislaron hongos y en trece pacientes (41.93%) no se logró obtener algún cultivo con el germen causal. Los diagnósticos de enfermedad previa al momento del ingreso en la unidad de terapia intensiva pediátrica y foco infeccioso que desencadenó el estado de choque se encuentran en la tabla 2 y 3, respectivamente.

TESTS CON  
FALLA DE ORIGEN

**TABLA 2.**  
**DIAGNOSTICO DE BASE Y FOCO INFECCIOSO**  
**En niños previamente enfermos**

Número de paciente	Diagnóstico de base	Foco infeccioso
1	Síndrome Hemagofagocítico	Neumonía
2	Atresia intestinal	No determinado
3	Enfermedad de Hirschprung	No determinado
4	Doble vía de salida de ventrículo izquierdo	Enfermedad isquémica intestinal
5	Cierre de Gastosquisis	Enfermedad isquémica intestinal
6	Hepatitis granulomatosa	Neumonía
7	Síndrome nefrotico	Peritonitis primaria
8	Astrocitoma pielocítico	Neumonía
9	Cierre de gastosquisis	Enfermedad isquémica intestinal.
10	Anemia Aplasica	Colitis neutropénica
11	Leucemia linfoblástica aguda L2	Colitis neutropénica
12	Rabdomiosarcoma inguinal	Celulitis
13	Leucemia aguda no linfoblástica M4	Colitis neutropénica
14	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida	Síndrome diarreico, neumonía de la comunidad
15	Lupus eritematoso sistémico	Síndrome diarreico
16	Síndrome hemagofacocítico	Síndrome diarreico, neumonía.
17	Tumor germinal de ovario	Colitis neutropénica
18	Heterotaxia visceral variedad asplenia	Enfermedad isquemica intestinal
19	Leucemia linfoblástica aguda L1	Meningitis bacteriana
20	Leucemia aguda no linfoblástica M4	Neumonía
21	Rabdomiosarcoma nasal	Colitis neutropénica

TRIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

**TABLA 3.**  
**DIAGNOSTICO DE BASE Y FOCO INFECCIOSO**  
**En niños previamente sanos**

1	Varicela	Celulitis
2	Lactante menor femenino	Síndrome diarreico,neumonía.
3	Lactante mayor femenino	Neumonía de la comunidad Vólvulo intestinal
4	Preescolar femenino	Meningococemia Púrpura Fulminante
5	Lactante menor masculino	Meningitis
6	Preescolar femenino	Neumonía de la comunidad
7	Lactante menor masculino	Síndrome diarreico, peritonitis.
8	Lactante menor masculino	Meningitis
9	Lactante mayor masculino	Meningitis
10	Preescolar masculino sano	Encefalitis viral.

**VIII.1 RESULTADOS EN LA HEMODINAMIA DE LOS PACIENTES CON  
CHOQUE SEPTICO REFRACTARIO.**

En los 31(18.2%) pacientes con diagnóstico de choque séptico refractario el promedio de la duración del estado de choque fue de 45.32 horas. El tiempo mínimo registrado fue de seis horas y el tiempo máximo de 151 horas. El tiempo promedio transcurrido entre el inicio del choque séptico y la administración de la primera dosis de glucocorticoides fue de 13.87 horas. El tiempo mínimo registrado fue de 1 hora y el tiempo máximo de 56 horas. En promedio, la infusión de glucocorticoides duró 30.23 horas, esto, a partir del momento de la administración del bolo de inicial de hidrocortisona.

TRATOS CON  
**FALLA DE ORIGEN**

### VIII.2 PRESIÓN ARTERIAL MEDIA

El valor promedio de la PAM, en el total de los pacientes, al inicio del tratamiento fue de 55.87 mmHg, a las 2 horas de 58.94 mmHg, a las 8 horas de 44.42 mmHg, a las 24 horas de 24.29 mmHg y a las 36 horas de 29.68 mmHg. Estos valores fueron diferentes de manera significativa en 2 puntos de corte (0-8) con un valor de  $p = 0.036$ , y de (0-24) con un valor de  $p = 0.001$ . No se observó mejoría en la PAM.

Excluyendo a los pacientes que fallecieron a lo largo del periodo de observación, la PAM en los 13 niños que sobrevivieron hasta las 36 horas, mostró una clara tendencia a la mejoría, ya que fue de 61.69 mmHg a las 0 horas, a 62.69 mmHg en corte de 2 horas, de 74.23 mmHg en corte de 8 horas; de 70.76 mmHg a las 24 horas y de 68.76 mmHg a las 36 horas. Las diferencias fueron estadísticamente significativas entre 0-8,  $p = 0.005$ , y entre 0-24,  $p = 0.005$ .

En la tabla 4 se encuentra la presión arterial media y la desviación estándar en pacientes que se encontraban vivos a las 36 horas de iniciado el glucocorticoide y en pacientes no sobrevivientes.

TABLA 4.

### PRESION ARTERIAL MEDIA EN PACIENTES SOBREVIVIENTES Y NO SOBREVIVIENTES AL PUNTO DE CORTE DE 36 HORAS

	PAM0		PAM2		PAM8		PAM24		PAM36	
	SV	NV	SV	NV	SV	NV	SV	NV	SV	NV
Media	61.69	55.8	62.69	58.9	74.23	44.4	70.7	34.2	68.7	29.68
D.E.	11.6	12.9	23.4	17.8	10.1	33.9	9.19	36.7	14.6	36.6

D.E. desviación estándar

SV sobrevivientes

NV no sobrevivientes

### VIII.3 LACTATO ARTERIAL

El valor medio del lactato mostró una clara tendencia al descenso desde el inicio del tratamiento en todos los pacientes, en el punto de corte de (0-2) fue de 6.6 mMol/L, (0-8) 4.8 mMol/L, (0-24) 2.1 mMol/L y de 2.6 mMol/L de 0-36 Hr. La diferencia fue estadísticamente significativa a las 0-24 ( $p = 0.0001$ ) y a las 0-36 ( $p = 0.042$ ) Sin embargo, este descenso fue más marcado entre los niños que sobrevivieron hasta el

TEJES CON  
FALLA DE ORIGEN

corte de 36 horas, a las 0 horas la media fue de 4.7 mMol/L, a las 2 horas de 3.6 mMol/L, 3.7 mMol/L a las 8 horas, 3.5 mMol/L a las 24 Hr y de 1.8 mMol/L a las 36 horas, dichas diferencias solo alcanzaron significancia estadística al corte 0-36horas,  $p = 0.029$ . En la tabla 5 se encuentra el valor medio y desviación estandar de lactato arterial entre los pacientes que sobrevivieron hasta las 36 horas del tratamiento con glucocorticoides y los no sobrevivientes.

**TABLA 5.**  
**LACTATO ARTERIAL ENTRE LOS SOBREVIVIENTES Y NO**  
**SOBREVIVIENTES AL PUNTO DE CORTE DE 36 HORAS**

	LAC0		LAC2		LAC8		LAC24		LAC36	
	SV	NV	SV	NV	SV	NV	SV	NV	SV	NV
Media	4.7	6.6	3.6	6.6	3.7	4.8	3.5	2.1	1.8	2.6
D.E	3.3	3.9	2.9	5.4	3.4	6.1	3.6	4.0	1.8	8.6

#### **VIII.4 DÉFICIT DE BASE**

El valor promedio del déficit de base, en el grupo total de niños, al inicio del tratamiento fue de  $-11.55$  mEq/L; en el corte 0-2 de  $-10.66$ , de 0-8 horas  $-6.26$ , de 0-24 horas  $-1.9$  y de 0-36 horas  $-1.3$ . Estas diferencias fueron estadísticamente significativas en los cortes (0-8),  $p = 0.002$ ; (0-24),  $p = 0.0001$  y (0-36)  $p = 0.0001$ . Entre los sobrevivientes a las 36 horas, el promedio inicial fue de  $-9.24$ ,  $-7.24$  a las 2 horas,  $-6.36$  a las 8 horas,  $-2.47$  a las 24 horas y  $-3.20$  a las 36 horas. En este grupo, las diferencias fueron estadísticamente significativas al corte 0-36 horas,  $p = 0.001$ . En la tabla 6 se encuentra en valor medio y desviación estándar en los pacientes que sobrevivieron al punto de corte de 36 horas y los que no sobrevivieron.

TRIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**TABLA 6.**  
**DEFICIT DE BASE EN LOS PACIENTES SOBREVIVIENTES**  
**Y NO SOBREVIVIENTES EN LOS PUNTOS DE CORTE**

	DEF0		DEF2		DEF8		DEF24		DEF36	
	SV	NV	SV	NV	SV	NV	SV	NV	SV	NV
Media	-9.4	-11.5	-7.2	-10.6	-6.3	-6.2	-2.4	-1.9	-3.2	-1.3
DE	7.04	7.04	4.5	5.2	4.5	6.2	4.5	4.5	3.6	2.8

**VIII.5 ÍNDICE DE EXTRACCIÓN DE OXÍGENO**

El valor promedio del índice de extracción de oxígeno al inicio del tratamiento fue de 20.57, de 0-2 de 17.84, de 0-8 horas de 14.45, 0- 24 horas de 7.54 y 0-36 horas de 6.16. Las diferencias fueron estadísticamente significativas en los puntos de corte (0-8) con un valor de  $p = 0.042$ , (0-24) valor de  $p = 0.0001$ , (0-36) valor de  $p = 0.001$ , que muestran una clara tendencia a la disminución, con valores finales extremos, por debajo de los rangos aceptados como normales (18-25%). En el grupo de sobrevivientes no se encontró ningún punto de corte con diferencia estadísticamente significativa. la tabla 7 se encuentra el valor medio y la desviación estándar de los pacientes sobrevivientes y no sobrevivientes al punto de corte de 36 horas.

**TABLA 7.**  
**VALOR MEDIO DE IEQ EN LOS PACIENTES SOBREVIVIENTES Y NO**  
**SOBREVIVIENTES AL PUNTO DE CORTE**

	IEQ0		IEQ2		IEQ8		IEQ24		IEQ36	
	SV	NV	SV	NV	SV	NV	SV	NV	SV	NV
Media	24.2	25.5	24.1	17.8	18.0	14.4	19.0	7.5	19.7	6.6
DE	11.9	13.7	8.4	15.6	8.9	20.6	7.6	11.0	9.0	10.3

TESTS CON  
FALLA DE ORIGEN

### VIII.6 LLENADO CAPILAR

El promedio de llenado capilar al iniciar el tratamiento fue de 3.19; a las 2 horas de 3.19; a las 8 horas de 2.32; a las 24 horas de 1.26 y a las 36 horas de iniciado tratamiento de 1.03. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas a las (0-8) con un valor de  $p = 0.015$ , (0-24)  $p = 0.0001$ , (0-36) un valor de  $p = 0.0001$ . Dentro del grupo de sobrevivientes esta variable al inicio mostró una media de 3.07, 2.84 a las 2 horas, 2.69 a las 8 horas, 2.53 a las 24 horas, y 2.38 a las 36 horas; no se establecieron diferencias estadísticas significativas. En la tabla 8 se muestra la evolución del llenado capilar a lo largo del choque en los diferentes puntos de corte.

**TABLA 8**  
**EVOLUCIÓN DEL LLENADO CAPILAR**  
**EN LOS DIFERENTES PUNTOS DE CORTE**

	LL0		LL2		LLC8		LLC24		LLC36	
	SV	NV	SV	NV	SV	NV	SV	NV	SV	NV
Media	3.6	3.1	3.6	3.1	3.7	2.3	3.5	1.2	1.8	1.0
DE	1.1	1.1	0.9	1.2	0.6	1.7	0.6	1.3	0.6	1.3

### VIII.6 FRECUENCIA CARDÍACA.

El valor promedio de la frecuencia cardíaca al inicio del tratamiento fue de 159, a las 2 horas de 160 a las 8 horas de 115, a las 24 horas de 72 y a las 36 horas de 61. Hubo diferencias estadísticamente significativas en los puntos de corte de (0-8)  $p = 0.001$ , (0-24)  $P = 0.0001$  y (0-36)  $p = 0.0001$ . La FC entre los sobrevivientes fue de 160 a las 0 horas, 164 a las 2 horas, 159 a las 8 horas, 152 a las 24 horas y 145 a las 36 horas, no hubo diferencias significativas, sin embargo es de hacer notar la menor tendencia a disminuir en este grupo de niños.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### VIII.7 PRESIÓN DE PERFUSIÓN SISTÉMICA

El promedio de la presión de perfusión sistémica al inicio del tratamiento fue de 48.77 mmHg, solamente a las 2 horas mostró discreta elevación 51.84, sin embargo posteriormente mostró tendencia clara a disminuir, siendo dicha disminución estadísticamente significativa a las (0-24),  $p = 0.002$ , y a las (0-36) con un valor de  $P < 0.001$ . En el grupo de sobrevivientes se mostró una tendencia contraria; al inicio el valor promedio fue de 55.30 mmHg, 59.53 mmHg a las 2 horas, de 66.00 mmHg a las 8 horas, 62.69 mmHg a las 24 horas y 59.69 mmHg a las 36 horas; con un valor significativo entre 0-8 horas con una  $p = 0.001$ . En la tabla 9 se encuentran el valor medio y desviación estándar de la presión de perfusión sistémica en los pacientes sobrevivientes y no sobrevivientes al punto de corte de 36 horas.

TABLA 9

#### PRESION DE PERFUSION SISTEMICA MEDIA EN SOBREVIVIENTES Y NO SOBREVIVIENTES AL PUNTO DE CORTE

	PPS0		PPS2		PPS8		PPS24		PPS36	
Media	55.3	48.7	59.5	51.8	66.6	41.3	62.9	28.2	59.9	25.0
DE	9.12	13.9	13.8	19.1	11.3	29.4	11.9	34.2	15.9	31.6

#### Diuresis horaria

El valor promedio al inicio del tratamiento fue de 3.6 a las 2 horas de 4.52 a las 8 horas de 3.87 a las 36 horas de .76. Fue significativo pero a disminución a (0-36)  $p = 0.018$ . Entre el grupo de sobrevivientes, el valor inicial fue de 3.65, 4.52 a las 2 horas, 3.84 a las 12 horas, 4.83 a las 24 horas y 1.9 a las 36 horas; las diferencias fueron estadísticamente significativas entre 0-8 horas,  $p = 0.025$ . En la tabla 10 se encuentran el valor medio de diuresis horaria en los pacientes sobrevivientes y no sobrevivientes al punto de corte de 36 horas del tratamiento con glucocorticoides.

TRFIC COM  
FALLA DE ORIGEN



**TABLA 10.**  
**DIURESIS HORARIA EN PACIENTES SOBREVIVIENTES Y NO**  
**SOBREVIVIENTES AL PUNTO DE CORTE DE 36 HORAS.**

	DIU0		DIU2		DIU8		DIU24		DIU36	
Media	3.6	3.6	4.5	4.5	7.8	3.8	4.8	2.1	1.9	0.7
DE	3.0	6.2	5.1	7.1	7.7	6.2	3.1	4.2	1.4	1.3

Saturación Venosa

El promedio de la saturación venosa al inicio del tratamiento fue de 59.03 a las 2 horas de 49.77 a las 8 horas de 34.38 , a las 24 horas de 26.29 y a las 72 horas de 20.87. No se observaron resultados estadísticamente significativos, aunque si llama la atención la clara tendencia a su disminución. Entre los sobrevivientes, el promedio fue de 72 a las 0 horas, de 67.5 a las 2 horas, de 76.88 a las 8 horas, de 74.66 a las 24 horas y de 71.88 a las 36 horas, aunque no se observa tendencia a la disminución, tampoco se encontraron diferencias estadísticas significativas. En la tabla 11 se encuentran los pacientes en relación al valor de saturación venosa a lo largo del tratamiento.

**TABLA 11.**  
**SATURACION VENOSA EN PACIENTES SOBREVIVIENTES Y NO**  
**SOBREVIVIENTES AL PUNTO DE CORTE .**

	SV0		SV2		SV8		SV24		SV36	
Media	72	59.0	67.5	49.7	76.8	34.3	74.6	26.2	71.8	20.8
DE	13.8	28.3	26.7	34.4	9.1	37.9	10.6	36.6	14.9	33.9

TFSIC CON  
 FALLA DE ORIGEN

## VASOPRESORES

### Adrenalina

La dosis de adrenalina mostró una tendencia clara a la disminución en todos los puntos de corte, alcanzando significancia estadística a las 0-12  $p = 0.002$ , 0-24  $p = 0.001$  y a las 0-36  $p = 0.001$ . En los pacientes que sobrevivieron al corte del tratamiento fue también clara la disminución de la dosis de adrenalina con valor de  $p$  significativo de 0.0001 entre las 0 a 36.

**TABLA 12.**

### **DOSIS DE ADRENALINA EN PACIENTES Y NO SOBREVIVIENTES EN EL PUNTO DE CORTE**

	ADRE0		ADRE2		ADRE8		ADRE24		ADRE36	
	SV	NV	SV	NV	SV	NV	SV	NV	SV	NV
Media	.82	1.33	.33	.155	.30	0.73	.25	0.27	.23	0.19
Desviación Estandar	0.2	1.2	.09	.10	.3	0.8	0.3	0.21	0.45	0.11

### Norepinefrina

La norepinefrina también mostró clara tendencia a la disminución a lo largo de los puntos de corte, alcanzando significancia estadística a las 0-12,  $p = 0.003$ , a las 0-24,  $p = 0.002$ , y a las 0-36,  $p = 0.006$ .

TESTE CON  
FALLA DE ORIGEN

## VARIABLES METABOLICAS

La diferencia entre los valores medidos sólo fue significativo el calcio con una media entre el inicio y la primera medición después del tratamiento con un valor de  $p = 0.023$ . El sodio, potasio y glucosa no presentaron cambios significativos.

## IX DISCUSIÓN

### IX.1 MORTALIDAD

Diversos factores relacionados con la fisiología endotelial están involucrados en la perpetuación del choque séptico y su refractoriedad al tratamiento estándar. Entre ellos se cuentan el acumulo tisular de hidrogeniones y lactato, la disminución en la síntesis de ATP y la síntesis masiva de  $ON^{20,21}$ . Al estado hemodinámico resultante de lo anterior se le denomina choque vasopléjico<sup>20</sup>. Por definición, el choque vasopléjico es refractario al manejo con aminas, tal como fue descrito en páginas anteriores. Recientemente Carcillo y cols.<sup>22</sup> propusieron aplicar el término Choque Resistente a Vasopresores en aquellos pacientes en los cuales no fue posible revertir la hipoperfusión tisular, aún con la utilización de drogas vasoactivas (epinefrina y norepinefrina) Diversos estudios realizados en población adulta<sup>7,8</sup> y pediátrica<sup>9,10,23,24</sup> han relacionado claramente este patrón hemodinámico con una función adrenal anormal, fenómeno reconocido recientemente como Insuficiencia Suprarrenal Relativa (ISSR) El diagnóstico preciso de esta entidad nosológica requiere de la realización de una prueba de estimulación corta con un análogo de la corticotropina<sup>25,26</sup>, lo cual consume tiempo y recursos, no siempre disponibles. Ha sido propuesto por algunos<sup>22</sup>, que la presencia de trastornos agudos del Sistema Nervioso Central, Púrpura fulminante y la utilización crónica de terapia esteroidea son condiciones que por sí mismas, pueden predisponer a la ISSR y, por tanto, justifican la utilización empírica de esteroides en choque séptico. Por otro lado, es bien sabido que en niños con choque séptico, la utilización de 2 o más aminas simultáneamente, se asocia a una mortalidad mayor<sup>27</sup> en comparación a niños que no las requirieron, y en adultos, el cuadro clínico de pacientes sépticos que se han

TFESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

beneficiado de la administración de dosis de estrés o supra fisiológicas de hidrocortisona, se ha caracterizado por la dependencia del soporte con epinefrina y norepinefrina en dosis habitualmente mucho mayores a los pacientes con choque no refractario<sup>28,29</sup>

Nosotros en este estudio analizamos los efectos hemodinámicos de dosis supra fisiológicas de hidrocortisona en 31 niños con choque séptico refractario; la administración del glucocorticoide fue indicada empíricamente basados en la resistencia observada a la resolución del choque aún con la administración de epinefrina y/o norepinefrina. Como era de esperarse, este subgrupo de pacientes pediátricos con choque séptico tuvo una mortalidad mucho mayor a la de la población pediátrica con choque séptico sensible a vasopresores, condición que ya ha sido descrita con anterioridad en adultos<sup>30</sup> y en niños<sup>31</sup>. La mortalidad general para el universo de pacientes fue de 44%, mientras que en los niños con ChSR fue de 87% ( $\chi^2 p = 0.03$ ) En un estudio realizado con anterioridad en nuestro servicio, encontramos que la mortalidad asociada a ISSR en niños con choque séptico es semejante a la que encontramos ahora<sup>10</sup>, de hecho es idéntica, 85% vs. 87%, lo cual es un dato más que refuerza la semejanza clínica observada entre los niños con ISSR y otros con ChSR. Las muertes de los pacientes incluidos en el estudio tuvo un comportamiento peculiar, pues fue disminuyendo de manera significativa a lo largo de los periodos de corte propuestos, hasta prácticamente desaparecer después de las 16 horas ( $\chi^2 p = 0.016$ ); vale la pena señalar que el comportamiento de la mortalidad según de cerca la conducta observada en las variables de perfusión tisular, donde las diferencias estadísticas significativas se observaron, casi siempre, posteriores al punto de corte de las 24 horas, sin embargo, resultaría insustentable aventurar ninguna intención en señalar que la mortalidad fue influida por la administración de la hidrocortisona, pues este no es el diseños estadístico para contestar dicha interrogante.

## 1.2 VARIABLES HEMODINAMICAS (FRECUENCIA CARDÍACA, PRESIÓN ARTERIAL MEDIA, PRESIÓN DE PERFUSIÓN SISTÉMICA)

Estas tres variables tuvieron un comportamiento muy similar entre sí a lo largo de la evolución del choque, con una marcada tendencia a la disminución, estadísticamente significativa, sobre todo después del punto de corte correspondiente a las 24 horas. Esta disminución, sin embargo, no puede interpretarse como un dato de mayor estabilidad, pues las tres variables, después del corte de 24 horas, presentan valores medios muy distantes de la normalidad, p. Ej., la FC en el corte de 36 horas fue de  $61 \pm 13.3$  ( $X \pm DE$ ) y la PAM  $29.98 \pm 36.6$  ( $X \pm DE$ ), ambas, incompatibles con estabilidad hemodinámica y con la reducción en la mortalidad observada. Estos hallazgos ya fueron reportados con anterioridad por Boallert y cols, quienes no observaron diferencias hemodinámicas importantes entre un grupo de pacientes tratado con hidrocortisona y el grupo control<sup>29</sup>, aún cuando el número de pacientes en quienes se pudo revertir el choque, así como las dosis de medicamentos necesarios para conseguirlo, fueron estadísticamente diferentes entre el grupo de pacientes tratados y el control. Algo semejante fue descrito por Brieguel y cols.<sup>30</sup>, quienes observaron discretos cambios en las variables hemodinámicas en un ensayo clínico de hidrocortisona vs. placebo en adultos con choque séptico hiperdinámico tardío, ya que solo notaron cambios hemodinámicos estadísticamente significativos a partir de las 48 horas de haber iniciado el tratamiento experimental.

Con base en lo anterior, decidimos separar en el análisis a los pacientes que sobrevivieron hasta el punto de corte de las 36 horas, de los que murieron antes de ese corte, esto es importante debido a que en el análisis estadístico, todas las pruebas utilizadas toman en cuenta los pacientes muertos para el cálculo de los resultados, lo cual condicionó los valores tan bajos obtenidos para éstas variables. Separando ambos grupos, se observa para las tres variables, una tendencia clara a mejorar a lo largo de los puntos de corte, Gráficas 3-6; en el grupo de sobrevivientes se observaron diferencias estadísticamente significativas a partir de las 24 horas en éstas tres variables. Es claro entonces que se trata de dos grupos de niños totalmente diferentes en cuanto a su comportamiento hemodinámico y que en el grupo de los sobrevivientes se pudiera pensar que si hubo respuesta al efecto de la hidrocortisona. Es difícil determinar cuál es el efecto de los glucocorticoides que revierte la inestabilidad

hemodinámica en el paciente con choque séptico refractario. Sin embargo, es posible esto esté en relación directa con dos fenómenos bien establecidos:

- a. Bloqueo de la sobreproducción de ON vía el bloqueo de la síntesis de citocinas proinflamatorias.
- b. Disminución del fenómeno de desensibilización de los receptores adrenérgicos del lecho vascular.

De acuerdo a Bollaert y Brigel<sup>29,30</sup>, Dellinger<sup>33</sup> y Ruiz<sup>34</sup>, es la combinación de ambos efectos lo que facilita la disminución, en primer lugar, de la dosis de los vasopresores requeridos para revertir la hipotensión mejorando así la distribución del flujo sanguíneo y la perfusión esplácnica y, en segundo lugar, disminuir la morbilidad asociada a la isquemia tisular y a las dosis elevadas de aminas presoras, sobre todo sobre el miocardio.

### III.3 VARIABLES DE PERFUSIÓN TISULAR (LACTATO ARTERIAL, DÉFICIT DE BASE, DIURESIS HORARIA, LLENADO CAPILAR) Y DOSIS DE AMINAS VASOPRESORAS

Al igual que en el grupo de variables anterior, claramente se distingue una diferencia entre el grupo de sobrevivientes a las 36 horas y el grupo de niños que fallecieron antes de ese punto de corte, Gráficas 7 a 14. Muy importante resulta el hecho de que en el grupo de sobrevivientes, tanto el lactato arterial, como el déficit de base mejoraron de manera uniforme y simultánea a la PAM y la PPS. Esto concuerda plenamente con los cambios observados en las variables hemodinámicas en el grupo de sobrevivientes a las 36 horas, donde PAM y PPS, dos determinantes de la perfusión tisular, mejoraron considerablemente a partir del corte de las 24 horas. En tanto, en el grupo de sobrevivientes, la DH mejoró significativamente a las 8 horas, señalando, también, una mejor perfusión del lecho esplácnico. Es indudable que dos productos del metabolismo anaeróbico, hidrogeniones (déficit de base) y lactato, solo

pueden mejorar ante una mejor perfusión y un mejor aprovechamiento del oxígeno que alcanza los tejidos.

Nuestros resultados coinciden con la hipótesis señalada en párrafo anterior, ya que nosotros observamos una asociación estadísticamente significativa entre la disminución de las dosis de adrenalina y la mejoría en el lactato arterial (disminución) y el déficit de base (disminución) en los pacientes que sobrevivieron al corte de 36 horas ( $\chi^2 p = 0.0001$ ) Tabla 12.

Diversos procesos inflamatorios que son bloqueados por efecto de los esteroides, pueden ocasionar alteraciones a nivel de la entrega tisular de oxígeno<sup>35</sup>. Entre otros, puede disminuirse la agregación homotípica y la micro trombosis, directamente relacionada al desarrollo de disfunción multiorgánica<sup>23</sup>, así como la disminución del grosor de la barrera endotelial y mejor difusión del oxígeno desde el lumen vascular hacia los tejidos.

#### IX.4 ÍNDICES DE OXIGENACION TISULAR (SATURACION DE LA MEZCLA VENOSA E ÍNDICE DE EXTRACCIÓN DE OXÍGENO)

Éstas variables no mostraron ninguna diferencia estadísticamente significativa ni en el grupo de pacientes con choque refractario, en su totalidad, ni en los sobrevivientes, que pudiera servir de marcador para la mejoría, por el contrario, en el grupo total, los valores disminuyeron de manera significativa, seguramente por el fenómeno estadístico señalado al inicio de esta discusión.

#### X CONCLUSIONES

1. Los niños con Choque Séptico Refractario a Vasopresores, son un subgrupo de pacientes con elevada mortalidad y morbilidad.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

2. La hidrocortisona en dosis de 50 mg/Kg en bolo inicial y seguida de infusión continua a razón de 0.18 mg/Kg/Hr, permite mejorar las condiciones hemodinámicas en los niños que sobrevivieron más de 36 horas en este grupo de pacientes.
3. La mejoría señalada anteriormente se asocia a una mejoría en las variables de perfusión tisular (lactato arterial, déficit de base y diuresis).
4. El uso de hidrocortisona permite disminuir el apoyo vasopresor, y esto se asocia de manera significativa a la mejoría de la perfusión tisular.
5. Es necesario realizar un ensayo clínico aleatorizado para determinar si este tratamiento tiene algún efecto sobre la mortalidad en este subgrupo de pacientes con sepsis.
6. Con las dosis utilizadas no se presentaron efectos metabólicos secundarios a la hidrocortisona.

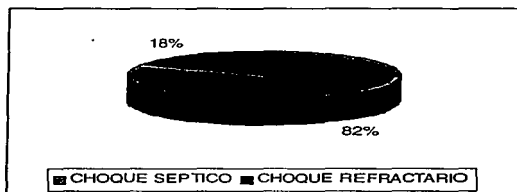
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## XI. ANEXOS

### GRAFICA 1.

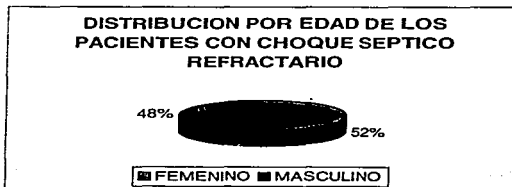
#### PROPORCION DE PACIENTES CON CHOQUE SEPTICO REFRACTARIO



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

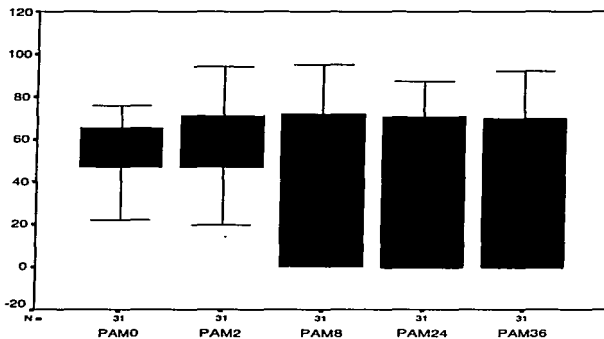
## GRAFICA 2.

### DISTRIBUCION POR EDAD EN LOS PACIENTES CON CHOQUE SEPTICO REFRACTARIO A VASOPRESORES



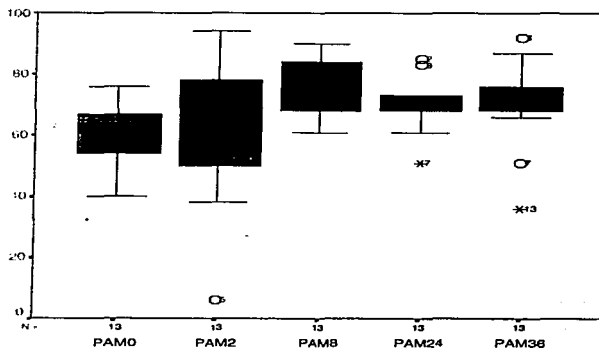
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**GRAFICA 3**  
**PRESION ARTERIAL MEDIA DE LOS PACIENTES**  
**NO SOBREVIVIENTES AL PUNTO DE CORTE DE 36**  
**HORAS**



TESIS CON  
FALLA DE CEN

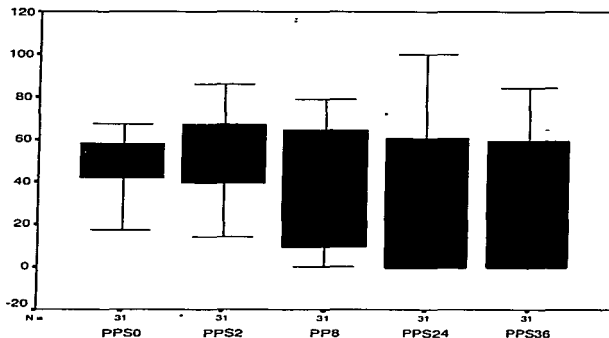
**GRAFICA 4**  
**PRESION ARTERIAL MEDIA DE LOS PACIENTES**  
**SOBREVIVIENTES**



TFIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

### GRAFICA 5

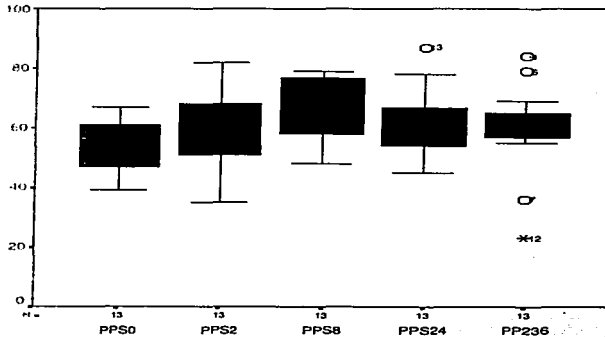
**PRESION DE PERFUSION SISTEMICA DE LOS  
PACIENTES NO SOBREVIVIENTES AL PUNTO DE CORTE  
DE 36 HORAS**



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## GRAFICA 6

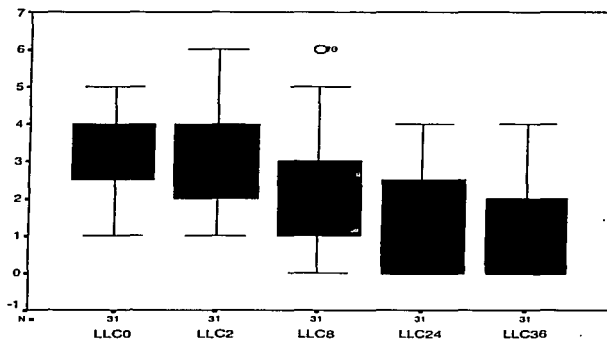
### PRESION DE PERFUSION SISTEMICA EN LOS PACIENTES SOBREVIVIENTES AL PUNTO DE CORTE DE 36 HORAS



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## GRAFICA 7

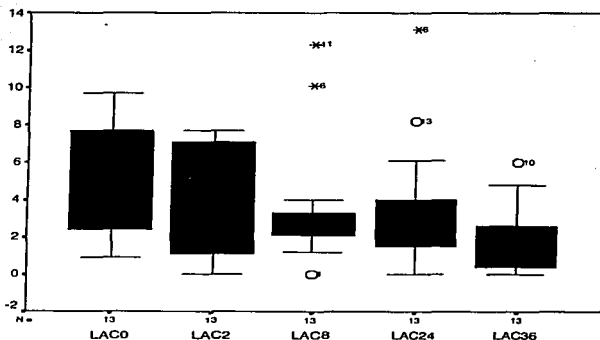
### LACTATO ARTERIAL DE LOS PACIENTES NO SOBREVIVIENTES AL PUNTO DE CORTE DE 36 HORAS



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## GRAFICA 8

### LACTATO ARTERIAL EN PACIENTES SOBREVIVIENTES AL PUNTO DE CORTE DE 36 HORAS

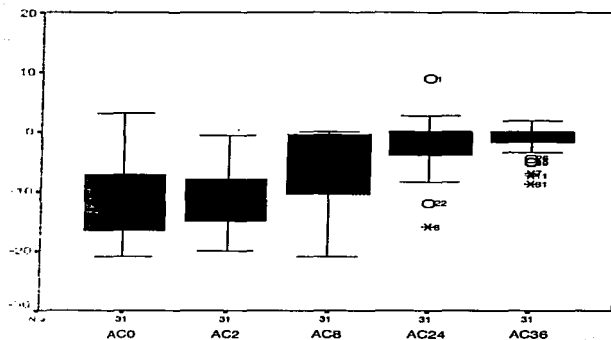


TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## GRAFICA 9

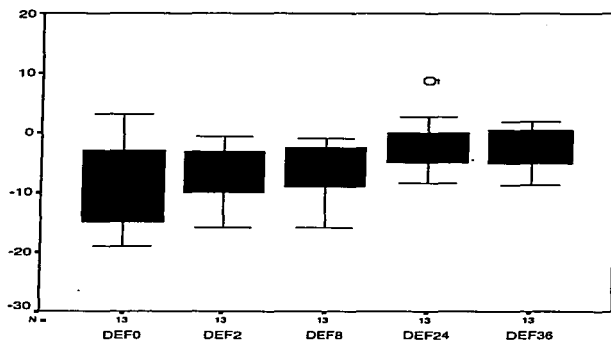
### DEFICIT DE BASE AL PUNTO DE CORTE DE 36 HORAS EN LOS PACIENTES NO SOBREVIVIENTES



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## GRAFICA 10

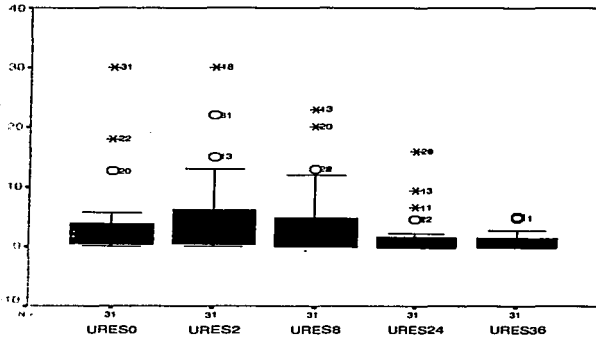
### DEFICIT DE BASE EN PACIENTES SOBREVIVIENTES A LAS 36 HORAS



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## GRAFICA 11

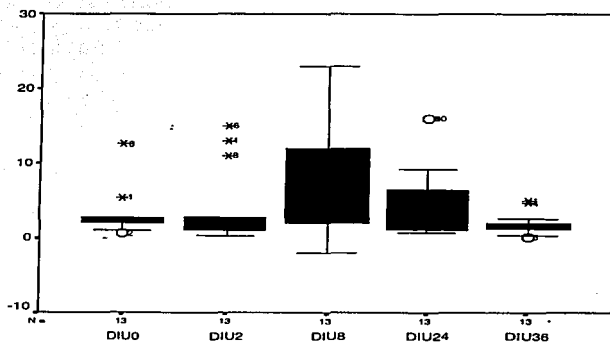
### DIURESIS HORARIA DE LOS PACIENTES-NO SOBREVIVIENTES AL PUNTO DE CORTE



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## GRAFICA 12

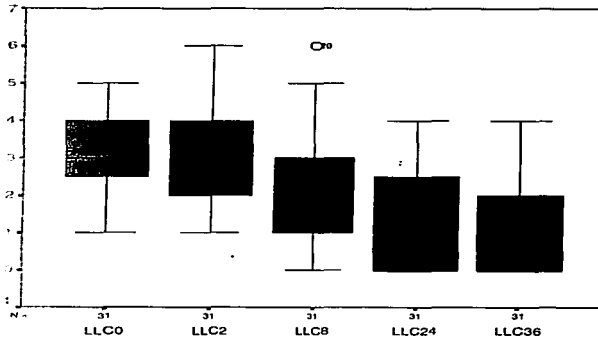
### DIURESIS DE LOS PACIENTES SOBREVIVIENTES AL PUNTO DE CORTE



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### GRAFICA 13

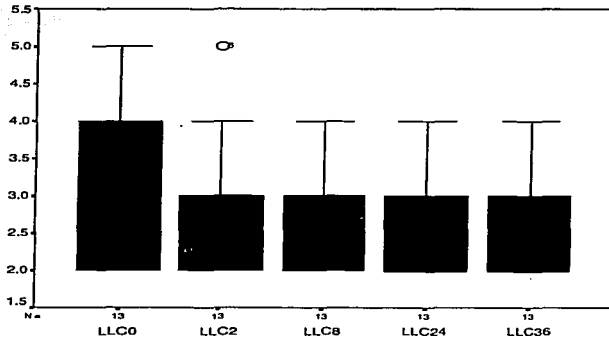
#### LLENADO CAPILAR DE LOS PACIENTES NO SOBREVIVIENTES AL PUNTO DE CORTE



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## GRAFICA 14

### LLENADO CAPILAR EN LOS PACIENTES SOBREVIVIENTES AL PUNTO DE CORTE



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA INSTITUCION

## BIBLIOGRAFIA.

1. Angus DC, Linde WT, Lidicker J, Clermont, G, Carcillo J, Pinsky R. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated cost of care. *Crit Care Med*, 2001;29:1303-1310.
2. Perla D, Marmorston J. Suprarenal cortical hormone and salt in the treatment of pneumonia and other severe infections. *Endocrinology* 1940;27:367-374.
3. Schumer W. Steroids in the treatment of clinical septic shock. *Ann Surg* 1976;184:333-3419.
4. Curtis N Sessler. Steroides for Septic Shock. Back from the Dead ? (Con). *CHEST*. 2003. 123: 482S – 489S.
5. Liu Sjolín. High Dose Corticosteorid Therapy in Human Septic Shock: Has The Jury Reached a Correct Verdict?. *Circulatory Shock* .1991. 35:139-151.
6. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. *The New England Journal of Medicine*. 1987; 317: 659-65
7. Mahol I & Sprung Ch. Corticosteroids in septic shock. *Crit Care Med* 1998;26:627-630.
8. Samime Djillali. A 3 Level Prognostic Classification in Septic Shock Based on Cortisol Levels and Cortisol Response to Corticotropin. *JAMA* .2000. 282: 8. 1038-1047.
9. Hatcherill M, Tibby S, Turner Ch & Murdoch I. Adrenal insufficiency in septic shock. *Arch Dis Child* 1999; 80:21-55.
10. Linares V (Tesis), Ávila C, Dorantes L y Chávez A (Asesores). Incidencia de insuficiencia Suprarrenal Relativa en una cohorte de niños con choque séptico. Tesis de Posgrado. Facultad de Medicina, UNAM. Hospital Infantil de México Federico Gómez, SS, México DF 2002.
11. Joosten K, Kleijn E, Westerterp M et al. Endocrine and Metabolic response in children with meningococcal sepsis: Striking differences between survivors and non-survivors. *JCEM* 2000; 85:3756-53.

TESIS CON  
FALLA DE OBTEN

12. Auphan N, DiDonato JA, Rosette C, et al: Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF- $\kappa$ B activity through induction of I kappa B synthesis. *Science* 1995;270:286-290.
13. Sibbald WJ, Short A, Cohen MP, Wilson RF. Variations in adrenocortical responsiveness during severe bacterial infections: unrecognized adrenocortical insufficiency in severe bacterial infections. *Ann Surg* 1977;186: 29-33.
14. Chernoe B, Alexander HR, Smallridge RC, et al. Hormonal responses to graded surgical stress. *Arch Intern Med* 1987;147:1273-1278.
15. Rothwell PM, Udwardia ZF, Lawler PG. Cortisol Response to Corticotropin and Survival in Septic Shock. *Lancet* 1991;337:582-583.
- Sibbald WJ, Short A, Cohen MP, Wilson RF. Variations in adrenocortical responsiveness during severe bacterial infections: unrecognized adrenocortical insufficiency in severe bacterial infections. *Ann Surg* 1977;186: 29-33.
16. Groeneveld ABJ, Bronsveld W, Thijs LG. Hemodynamic determinants of mortality in human septic shock. *Surgery* 1986;99:140-152.
17. De Backer D, Creteur J, Preiser JCh, Dubois JM y Vincent JL. Microvascular Blood Flow is Altered in Patients with Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:98-104.
18. Sielenkämper AW, Ellis CG y Kviety P. The Microcirculation in Sepsis. En: *Mechanisms of Organ Dysfunction in Critical Illness*. Evans TH y Fink MP, eds. Ed. Springer-Verlag, Berlin, 2002. pp191-204.
19. Hotchkiss RS y Karl IE. The Pathophysiology of Sepsis. *N Engl J Med* 2003;348:138-150.
20. Ceneviva G, Paschall AJ, Maffei F y Carcillo JA. Hemodynamic support in fluid refractory pediatric septic shock. *Pediatrics* 1998;102:e19.
21. Landry D y Oliver JA. The Pathogenesis of Vasodilatory Shock. *N Engl J Med*, 2001;345:588-595.
22. Hotchkiss R & Karl IE. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. *N Engl J Med*, 2003;348:138-150.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



23. Carello J, Fields A & Task Force Committee Members. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Crit Care Med* 2002;30:1365-1378.
24. De klein E, Joosten KF, Van Rjin B. Et al. Low serum cortisol in combination with high adrenocorticotrophic hormone concentrations are associated with poor outcome in children with severe meningococcal disease. *Pediatric Infect Dis J*. 2002;21:330-336.
25. Brill JR. The Role of steroids, vasopressin, and activated protein C in the treatment of patients with sepsis. In *Current Concepts in Pediatric Critical Care Course 2003*. Randolph GA, eds. *Society of Critical Care*. Des Plaines Ill. USA 2003. pp 111-2002
26. Annane D. Corticosteroids for septic shock. *Crit Care Med* 2001;29[suppl.]:s117-s120
27. Kenyon N. Defining adrenal insufficiency in septic shock. *Crit Care Med* 2005;31:321-323.
28. Kutko M, Calarco M, Flaherty M, Helmrich R, et al. Mortality rates in pediatric septic shock with and without multiple organ system failure. *Pediatr Crit Care Med* 2005;9:333-337.
29. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Devbouverie M, et al. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998;26:645-650.
30. Briegel J, Forst H, Haller M, Schelling G, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999;27:723-732.
31. Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert PE, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-871
32. Carello JA. New developments in the management of septic shock and multiple organ failure in infants and children. In: *Current Concepts in Pediatric Critical Care Course 2003*. Randolph GA, eds. *Society of Critical Care*. Des Plaines, IL, USA 2003. pp 15-26

TRIS CON  
FALLA DE O...GEN

33. R. Phillip Dellinger MD. Cardiovascular management of septic shock. Crit Care Med 2003 Vol. 31, No.3
34. Ruiz Bailén Manuel MD PhD. Reversible myodardial dysfunction in critically, noncardiac patients: A review. Crit. Care Med 2002 Vol. 30 No6.
35. Kirsch, Erica A. And Brerr P. Giroir.. Improving the autocem of septic shock in children. Current Opinion in Infectious Disease 200. 13;235-258.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN