

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA-NORADRENALINA EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

Andrea Carolina Sepúlveda Aponte

Marsella Andrea Salas Zúñiga

Jaime Fernández Sarmiento

Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario

Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría

Fundación CardioInfantil – Instituto de Cardiología

Bogotá, Octubre 2014

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

UNIVERSIDAD: Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario

FACULTAD: Medicina

DEPARTAMENTO: Pediatría

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN: Efectos de la asociación vasopresina-noradrenalina en pacientes pediátricos con choque séptico refractario

INSTITUCION PARTICIPANTE: Fundación CardioInfantil – Instituto de Cardiología

INVESTIGADORES: Andrea Carolina Sepúlveda Aponte – Residente de Pediatría, Marsella Andrea Salas Zúñiga –Residente de Pediatría, Jaime Fernández Sarmiento – Intensivista Pediatra

ASESOR METOLÓGICO: Andrés Jagua- Médico Cirujano U. Nacional, Candidatoa Magister en Salud Pública

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

CONTENIDO

1. Introducción	10
2. Justificación	11
3. Problema de Investigación	13
3.1 Planteamiento del problema	13
3.2 Pregunta de Investigación	14
4. Marco teórico	15
4.1 Mapa de Búsqueda	15
4.2 Definición de términos	15
4.3 Factores epidemiológicos	20
4.4 La Vasopresina y el Choque séptico refractario	23
5. Objetivos	29
5.1 Objetivo General	29
5.2 Objetivos específicos	29
6. Hipótesis	30
7. Metodología	31
7.1 Tipo de Estudio	31
7.2 Caracterización de la Población	31
7.2.1 Población Diana	31
7.2.2 Población Accesible	31
7.3 Muestreo	31
7.3.1 Criterios de Inclusión	31
7.3.2 Criterios de Exclusión	31
7.4 Tamaño de la Muestra	32
7.5 Control de Sesgos	32
8. Definición Operacional de Variables	34
9. Recolección de la Información	43
10. Plan de Análisis de los Resultados	44
10.1 Manejo de Datos	44

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

10.2 Análisis	44
11. Aspectos Éticos	45
12. Organigrama	46
13. Cronograma de Actividades	47
14. Presupuesto	50
15. Resultados	53
15.1 Características generales de la Muestra	56
15.2 Características clínicas generales	58
15.3 Desenlaces	60
15.3.1 Efecto sobre la presión arterial media	61
15.3.2 Dosis utilizadas	64
15.3.3 Efectos sobre la estancia Hospitalaria	66
15.3.4 Efectos sobre la función respiratoria	67
15.3.5 Efectos sobre la función hepática y renal	67
15.3.6 Efectos sobre la función cardiovascular	68
15.3.7 Efectos sobre la mortalidad	68
16. Discusión	71
17. Conclusiones y recomendaciones	76
18. Referencias	78
19. Anexos	84

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Grupos de edad para la definición de Sepsis	15
Tabla 2. Definición de Sepsis	16
Tabla 3. Valores normales de signos vitales según edad	17
Tabla 4. Criterios de disfunción de órganos	18
Tabla 5. Comparación entre grupos	55
Tabla 6. Distribución de la muestra según valoración de la escala PRISM III	61
Tabla 7. Presión Arterial Media	63
Tabla 8. Comparación de las dosis utilizadas de noradrenalina y vasopresina	66
Tabla 9. Mortalidad discriminada según la escala PRISM III	69
Tabla 10. Factores de riesgo independiente de mortalidad	70

LISTA DE FIGURAS

Organigrama	46
Cronograma de Actividades	47
Figura 1. Diagrama de flujo del estudio	54
Figura 2. Distribución de la edad de la muestra	57
Figura 2a. Distribución de la muestra en un histograma	57
Figura 2b. Distribución de la frecuencia acumulada de la edad	57
Figura 3. Distribución de la muestra según el tipo de seguridad social	58
Figura 4. Distribución según el origen del Choque séptico	59
Figura 5. Distribución de la función respiratoria según el valor de PaFiO ₂	59
Figura 6. Presión arterial media al inicio	62
Figura 7. Comparación de la presión arterial media	63
Figura 8. Dosis utilizada de Noradrenalina	65
Figura 9. Frecuencia de uso de las dosis de vasopresina	65
Figura 10. Comparación de la estancia hospitalaria	67
Figura 10a. Estancia hospitalaria total	67
Figura 10b. Estancia hospitalaria en UCIP	67

Objetivo: Evaluar el efecto sobre presión arterial media (PAM), estancia hospitalaria, mortalidad y perfusión tisular con el uso de vasopresores en niños con choque séptico refractario en la Unidad de Cuidado Intensivo pediátrico de la Fundación CardioInfantil.

Materiales y Métodos: Estudio observacional de cohorte retrospectiva en niños de 1 mes a 18 años con choque séptico refractario atendidos de enero 2008 a diciembre 2013 tratados con noradrenalina sola ó vasopresina-noradrenalina. Se excluyeron pacientes con choque de otra etiología, cardiopatías congénitas, diabetes insípida y muerte encefálica. Se estimaron, como medidas de asociación riesgos relativos con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

Resultados: Se evaluaron 129 pacientes, de los cuales 51% eran niños, edad promedio 52 meses con una mortalidad global del 34.1%. La PAM inicial en ambos grupos mostró incremento significativo que se mantuvo en las siguientes 3 horas ($p < 0,005$). La mortalidad en el grupo PRISM III de bajo riesgo fue menor con la noradrenalina sola ($p < 0,005$ RR 3,7 IC95% 1,16-12,2) pero igual en ambos grupos en los de riesgo moderado según esta escala ($p = 0,42$ RR 0,88 IC95% 0,60-1,30). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en estancia en UCIP ($p = 0,79$) ni hospitalaria total ($p = 0,96$) pero sí mejoría en función hepática ($p = 0,004$) y renal ($p < 0,005$) del grupo de vasopresina-noradrenalina.

Conclusiones: La asociación vasopresina-noradrenalina mejora la PAM cuando no se han alcanzado metas con un solo vasopresor en pacientes con choque séptico refractario. Se necesitan estudios prospectivos que corroboren estos hallazgos.

Palabras claves: Choque séptico refractario, noradrenalina, vasopresina, mortalidad.

Objective: To evaluate the effect on mean arterial pressure (MAP), hospital stay, mortality and tissue perfusion with the use of vasopressors in children with refractory septic shock in the pediatric intensive care unit of Cardioinfantil Foundation. **Materials and Methods:** A retrospective observational cohort study of children aged 1 month to 18 years with refractory septic shock served from January 2008 to December 2013 treated with norepinephrine alone or vasopressin-noradrenaline. Patients with shock due to other causes, congenital heart defects, diabetes insipidus and brain death were excluded. As a measure of association relative risks with confidence intervals at 95% were estimated. **Results:** 129 patients, of whom 51% are boys, average age 52 months with an overall mortality of 34.1% were evaluated. The baseline MAP in both groups showed significant increase and was maintained in the next 3 hours ($p < 0,005$). The mortality in the mild risk group of PRISM III was lower with norepinephrine alone ($p < 0,005$; RR 3,7 95% CI 1,16 - 12,2) but equal in both groups at moderate risk according to this scale ($p = 0,42$ RR 0.88 95% CI 0.60 - 1.30). Were found no statistically significant differences in the total stay in PICU ($p = 0,79$) or hospital ($p = 0,96$) but improved liver ($p = 0.004$) and kidney function ($p < 0,005$) in the group of vasopressin-noradrenaline. **Conclusions:** Association vasopressin-noradrenaline improves PAM when goals are not achieved with one vasopressor in patients with refractory septic shock. Prospective studies are needed to corroborate these findings.

Keywords: *refractory septic shock, norepinephrine, vasopressin, mortality.*

1. INTRODUCCIÓN

El choque con compromiso hemodinámico es un problema que amenaza la vida frecuente al cual se ve enfrentado el personal de salud que atiende niños. La tasa de mortalidad por estas condiciones es inaceptable. El manejo agresivo con volumen es el soporte inicial en la resucitación de niños hemodinámicamente inestables.

Las catecolaminas son los agentes vasoactivos más comúnmente usados para mantener la presión sanguínea y la perfusión de los órganos vitales. Sin embargo, la disminución de la sensibilidad a las mismas del lecho vascular y del miocardio ha sido demostrada en el choque lo que puede conducir a estados de refractariedad (2).

La vasopresina es un agente atractivo para el manejo del choque ya que interviene inactivando los mecanismos responsables de la vasodilatación patológica y la resistencia a la acción de las catecolaminas. Según los reportes de caso y estudios realizados hasta el momento la vasopresina puede ser utilizada como terapia de rescate en pacientes pediátricos con choque séptico, sin embargo, gran parte de esta recomendación está basada en estudios de adultos.

La cantidad de ensayos disponibles a la fecha que evalúan el impacto clínico del uso de vasopresina sobre la tensión arterial en niños en choque séptico es poca y se necesita más evidencia que permita aclarar los vacíos que existen frente a la efectividad y eficacia del uso de la vasopresina en niños con choque séptico refractario.

2. JUSTIFICACIÓN

El choque séptico es uno de los problemas más frecuentes y severos en cuidado crítico considerándose la causa más común de muerte en las unidades de cuidados intensivos con una tasa de mortalidad registrada en la literatura del 40 - 60% (1). Se estima que mueren aproximadamente 215.000 personas por año en los Estados Unidos por esta enfermedad. Las estrategias de manejo incluyen la resucitación con volumen, la optimización de la función miocárdica y ante todo la anticipación y manejo precoz de complicaciones.

Las catecolaminas y otros inotrópicos son esenciales para el mantenimiento de la presión arterial y la perfusión a órganos vitales. Sin embargo, las catecolaminas pueden incrementar la frecuencia cardíaca, aumentar el consumo miocárdico de oxígeno, comprometer la perfusión orgánica por incremento en la resistencia vascular sistémica y la infusión de altas dosis pueden eventualmente alterar el funcionamiento miocárdico. Por otra parte se ha demostrado disminución de la sensibilidad vascular y miocárdica a las catecolaminas en el estado de choque, lo que puede conducir a estados de refractariedad (2). La vasopresina es un agente atractivo ya que interviene inactivando los mecanismos responsables de la vasodilatación patológica y de la resistencia a la acción de las catecolaminas. (3). La razón de su uso, es que ha sido demostrado, que en pacientes en estado de choque existe una deficiencia de vasopresina endógena y se plantea la hipótesis de que la vasopresina exógena pueda restaurar el tono vascular y la presión sanguínea y de este modo reducir la necesidad del uso de catecolaminas. Se ha demostrado que no sólo tiene un efecto vasoconstrictor puro sino que también potencia el efecto vasoconstrictor de las catecolaminas (4).

La evidencia del uso de la vasopresina en niños es limitada. Según los reportes de caso y estudios realizados hasta el momento la vasopresina puede ser utilizada como terapia de rescate en pacientes pediátricos con choque séptico y en gran parte esta recomendación está basada en estudios de adultos. Se considera el escenario ideal para su uso, pacientes con choque refractario a catecolaminas, teniendo en cuenta el rango de dosis utilizada para lograr la mejoría de la tensión arterial media y la reducción en la infusión de las catecolaminas; sin embargo su manejo se ha visto limitado debido a los efectos

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

adversos relacionados con la vasoconstricción, dependientes de la dosis y del tiempo de duración de la terapia por lo cual desde el momento en que se inicia la infusión debe ser estrictamente supervisada.

Este trabajo de investigación busca comparar y analizar la experiencia que tiene la Unidad de Cuidados Intensivos de la Fundación Cardioinfantil con el uso de Noradrenalina sola vs. el uso de Vasopresina-Noradrenalina en pacientes con choque séptico y ver su impacto en la recuperación de la presión arterial, la sostenibilidad de la misma en las siguientes 3 horas así como el efecto sobre la estancia en UCIP, la mejoría de la oxigenación medida por la relación PaO₂/FiO₂, la perfusión tisular de órganos vitales (hígado y riñón) y la mortalidad de los grupos de estudio.

3. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

3.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La sepsis constituye unas de las principales causas de morbimortalidad en la edad pediátrica y uno de los motivos más frecuentes de ingreso a las unidades de cuidados intensivos. Durante el ejercicio médico los pediatras se ven enfrentados a pacientes en choque séptico y en casos graves a choque refractario a terapias comunes como el uso de fluidos e inotrópicos convencionales. Para evitar que los pacientes lleguen a este punto se hace necesario una identificación e intervención tempranas. Cuando el proceso avanza y se tiene un estado de choque refractario es necesario contar con vasoactivos que por mecanismos de acción diferentes puedan mejorar el tono vasomotor.

A nivel mundial se han llevado a cabo múltiples reportes de casos y estudios sobre el uso de Vasopresina y su acción benéfica en los estado de choque vasodilatado especialmente en adultos, sin embargo los resultados de la experiencia adulta no pueden ser generalizados a la población pediátrica, ya que los adultos y los niños difieren en la fisiología, las enfermedades predisponentes, e incluso en las estrategias de respuesta al choque. Los adultos presentan choque séptico caracterizado desde el punto de vista fisiopatológico por bajo gasto con adecuadas resistencias vasculares de manera predominante. Por lo tanto el manejo inotrópico que busca mejorar la contractibilidad del miocardio, es la terapia de elección. Por el contrario en los niños el estado fisiopatológico predominante implica un gasto cardíaco normal pero con bajas resistencias vasculares sistémicas por lo que los vasopresores pueden ser más necesarios y efectivos en el manejo. La cantidad de estudios disponibles a la fecha que evalúen el impacto clínico del uso de vasopresina sobre la tensión arterial en niños en choque séptico es escasa y se necesita más evidencia que permita aclarar los vacíos que existen frente a la efectividad y la eficacia del uso de esta terapia en niños con choque séptico.

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

3.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El uso de vasopresina asociada a noradrenalina comparado con el uso de noradrenalina como único presor es más efectivo en mejorar la presión arterial de manera sostenida (y por lo tanto en mejorar la perfusión tisular) en pacientes pediátricos con choque séptico refractario en la Unidad de Cuidados intensivos de la Fundación Cardioinfantil?

4. MARCO TEÓRICO

4.1 MAPA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura publicada en PubMed, Medline, Lilacs, Cochrane SystematicReviews. Los términos Medical SubjectHeadings utilizados en la búsqueda fueron: "Sepsis"[Mesh], "Septic shock"[Mesh], "Vasopressin"[Mesh], "Norepinephrine"[Mesh], "Catecholamines"[Mesh], "Childrens"[Mesh]. Se utilizaron las bases de datos de la biblioteca de la Universidad del Rosario y de la Fundación CardioInfantil.

4.2 DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

Desde 1989 se han descrito los criterios de clasificación de sepsis en población adulta, tan solo hasta el año 2004 se convocó un panel internacional de 20 expertos en sepsis e investigación clínica de cinco países(Canadá, Francia, Países Bajos, Reino Unido y Estados Unidos) para modificar las definiciones de infección, sepsis, sepsis severa, shock séptico y disfunción orgánica de adultos para ser aplicadas a la población pediátrica. Se tuvieron en cuenta las variables fisiológicas adecuadas para los diferentes rangos de edad, modificando los criterios de fiebre y recuento de glóbulos blancos.

Tabla 1. *Grupos de edad para definición de sepsis pediátrica*

Recién Nacido:	0 Días - 1 Semana.
Neonato:	1 Semana - 1 Mes.
Infante:	1 Mes - 1 Año.
Preescolar:	2 Años – 5 Año.
Escolar:	6 Años – 12 Años.

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

Adolescente:	13 Años – 18 Años.
--------------	--------------------

. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; *International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatric Crit Care Med 2005; 6:2–8.*

La sepsis se define como la presencia de SIRS (signos de respuesta inflamatoria sistémica) sumada a la sospecha de infección o la prueba de la misma.

SIRS se define como la presencia de dos o más de los siguientes criterios, uno de los cuales debe ser alteración de la temperatura o recuento de leucocitos:

Tabla 2. Definición de S.I.R.S.

- Temperatura > 38,5 o < de 36 grados centígrados
- Alteración de la frecuencia cardíaca <ul style="list-style-type: none"> ○ Taquicardia: Dos desviaciones estándar por encima de lo normal para la edad en ausencia de estímulos externos, estimulación dolorosa o elevación sin explicación por 30 min – 4 horas. ○ Para menores de 1 año: Bradicardia definida como frecuencia cardíaca menor a percentil 10 para la edad en ausencia de estímulos vagales, cardiopatías o betabloqueadores o disminución persistente inexplicada por 30 minutos.
- Alteración de la frecuencia respiratoria: <ul style="list-style-type: none"> ○ Frecuencia respiratoria mayor a 2 desviaciones estándar para el valor normal según la edad o ventilación mecánica para un proceso agudo no relacionado con enfermedad neuromuscular o anestesia.
- Alteración del recuento de leucocitos:

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

○ Aumentados o disminuidos según valor normal para la edad, o con presencia de 10% o más de formas inmaduras en ausencia de leucopenia inducida por quimioterapia.

Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. PediatrCrit Care Med 2005;6:2

Tabla 3: Valores normales de Signos vitales según edad . NA: No aplica.

VARIACIÓN DE VALORES NORMALES DE SIGNOS VITALES Y LABORATORIOS SEGÚN EDAD					
Inferior: Percentil 5, Superior: Percentil 95.					
	Taquicardia (latidos/ minuto)	Bradicardi a (latidos/ minuto)	Frecuencia respiratoria (respiraciones /minuto)	Recuento de leucocitos (/mm³)	Presión arterial sistólica (mmHg)
1 mes – 1 año	>180	<90	>34	>17.500, <5.000	<100
2 – 5 años	>140	NA	>22	>15.500, <6.000	<94
6 – 12 años	>130	NA	>18	>13.500, <4.500	<105
13 – 18 años	>110	NA	>14	>11.000, <4.500	<117

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

*Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis.
International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in
pediatrics. PediatrCrit Care Med 2005;6:2*

La **sospecha de infección** se determina según la historia clínica, el examen físico y los paraclínicos realizados.

La **infección** comprobada se define con la presencia de un micro-organismo en un cultivo, en la reacción en cadena de polimerasa, etc.

La **sepsis severa** se define como la presencia de sepsis sumada a disfunción cardiovascular o síndrome de dificultad respiratoria aguda o dos o más fallas en alguno de los demás sistemas (renal, hematológico, neurológico, hepático).

Criterios de disfunción de órganos:

Tabla 4: Criterios de Disfunción de órganos

Cardiovascular: Cuando a pesar de la administración de bolos completando mínimo 40 ml / kg en 1 hora:

- Se presenta Hipotensión definida como tensión arterial sistólica menor al percentil 5 para la edad o 2 SD por debajo de lo normal para Edad.

- Necesidad de drogas vasoactivas para mantener presión arterial en el rango normal.

- Dos de los siguientes:

+Acidosis metabólica inexplicable: Déficit de Base mayor a 5,0 mEq/L.

+Aumento del lactato arterial 2 veces el límite superior de la normal.

+Oliguria como la producción de orina menor o igual a 0,5 ml/kg/h

+Tiempo de llenado capilar menor a 5 segundos.

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

+Diferencia de temperatura central a periférica mayor a 3 °C.

Respiratorio:

- PaO₂/FIO₂ (PAFI) <300 en ausencia de cardiopatía o enfermedad pulmonar preexistente
- PaCO₂ 65 torr o 20 mm Hg más de referencia PaCO₂.
- Requerimiento de 50% FiO₂ para mantener la saturación 92%
- Necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva.

Neurológica:

- Glasgow menor o igual a 11, ó Cambio agudo en el estado mental con una disminución de la puntuación de Glasgow en 3 puntos de la línea de base.

Hematológica:

- Plaquetas < o igual a 80.000/mm³ o una disminución del 50% en el conteo de plaquetas mas alto registrado en los últimos 3 días (para las patologías hematológicas crónicas / o pacientes oncológicos)
- INR > o igual a 2.

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

Renal:

- Creatinina sérica 2 veces el límite superior para la edad o elevación de 2-veces la basal.

Hepática:

- Bilirrubina total de 4 mg/dl, ó ALT 2 veces el límite superior de la normal para la edad.

.Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. PediatrCrit Care Med 2005;6:2

El **choque séptico** se define como sepsis (SRIS cuando se sospecha o se demuestra de presencia de infección o bien cuando es consecuencia de ésta) y disfunción cardiovascular, pese a la administración endovenosa de bolos de líquidos isotónicos > a 40 ml/kg en una hora. Se considera refractario cuando no responde a estos líquidos y a medidas farmacológicas (13,14).

- Hipotensión definida como tensión arterial sistólica menor al percentil 5 para la edad o 2 SD por debajo de lo normal para Edad.

- Necesidad de drogas vaso activas para mantener presión arterial en el rango normal.

Más dos de los siguientes:

-Acidosis metabólica inexplicable: Déficit de Base mayor a 5,0 mEq/L.

-Aumento del lactato arterial 2 veces el límite superior de la normal.

-Oliguria como la producción de orina menor o igual a 0,5 ml/kg/h.

-Tiempo de llenado capilar mayor a 2 segundos.

-Diferencia de temperatura central a periférica mayor a 3 °C.

4.3 FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS

La sepsis continúa siendo la mayor causa de morbimortalidad en la edad pediátrica. El principal estudio epidemiológico de sepsis pediátrica es el de Watson, Carcillo y colaboradores, quienes en 1995 revisaron las bases de datos de los egresos de 942 hospitales en siete estados de los Estados Unidos de Norte América (EE.UU.), encontrando una incidencia anual ajustada por sexo y edad para sepsis de 0,56 por 1 000 niños, con una incidencia mayor para los menores de un año (5,16 por 1 000) y una mucho más baja para los niños entre 10 y 14 años (0,2 por 1 000). En el análisis se incluyeron neonatos (70% de los menores de 1 año), arrojando una incidencia de sepsis de 0,3 por 100 nacidos vivos. El 49% del total de casos tuvo enfermedades subyacentes (especialmente neuromusculares, cardiovasculares, respiratorias y tumorales). También se describió una frecuencia 15% mayor en varones (0,6 vs. 0,52 por 1 000), con una diferencia más acentuada (20%) en los menores de 1 año (5,73 vs. 4,57 por 1 000). En cuanto a la mortalidad, de 9 675 niños con sepsis grave fallecieron 993 antes del alta (10,3 %), que ajustada por edad y por sexo corresponde a una tasa anual de 5,8 por 100 000 niños (dando cuenta del 7% de todas las muertes pediátricas en 1.995 en los EU). Los varones menores de un año tuvieron una mortalidad más alta (63,9 vs. 45,1 por 100 000) que las mujeres y también fue mayor en los pacientes con comorbilidades frente a los que no las tenían. El riesgo de muerte aumentaba progresivamente conforme aumentaba el número de órganos en falla (7 % con un solo órgano vs. 53,1 % con 4 o más órganos) (15). Los días promedio de ocupación hospitalaria por cada caso de sepsis son 31 y los costos estimados de cada hospitalización en EE.UU fueron de 47.050 dólares que en total corresponden a 1.9 billones de dólares semestrales; los gastos son mucho mayores a largo plazo ya que los pacientes que sobreviven a un episodio de sepsis tiene una esperanza menor de vida con mayor riesgo de presentar nuevos episodios similares, con disminución no solo de la calidad de vida posterior sino de la de la esperanza de vida en los siguientes 5 años. (16)

En nuestro medio, según Jaramillo Bustamante y cols. en su estudio sobre Epidemiología de la sepsis en las unidades de cuidados intensivos: primer estudio multicéntrico colombiano (59), estudio prospectivo se llevó a cabo entre 01 de marzo 2009, y 28 de febrero, 2010 con datos

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

procedentes las principales UCIP del país, tuvieron en cuenta niños >1 mes – 18 años quienes ingresaron con diagnóstico de sepsis, sepsis grave, o choque séptico, encontraron de un total de 1.051 casos registrados, que el 55% de los niños eran varones, relacionándose el sexo masculino con mayor incidencia de sepsis, 56% menores de 2 años y según el diagnóstico al ingreso fue la sepsis en el 27,3%, la sepsis grave en el 24,8%, choque séptico en 47,9% y un total de 43,1% con diagnóstico de síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM). Los investigadores de este estudio encontraron que casi la mitad de los niños fueron ingresados en la UCIP en un estado de enfermedad avanzada (choque séptico) y > 40% con SDOM, sugiriendo que fueron admitidos tarde, causando una mayor morbilidad, mortalidad (89.1% tenían un choque séptico, 84,9% SDOM) así como costos sociales y económicos elevados. La tasa de mortalidad global fue 18,3%, encontrándose dentro del rango reportado en la literatura. Según la procedencia aunque el 70% de sus pacientes eran provenían del área urbana, encontraron una mayor tasa de mortalidad en los pacientes provenientes de zonas rurales, probablemente asociado a dificultades en la transferencia de los paciente a centros de salud de mayor complejidad, sin descartar la posibilidad de que muchos niños nunca lograron llegar a los proveedores de servicios de salud y murieron en sus comunidades, camino al hospital, o en las salas de emergencias periféricas o unidades de cuidado general. También encontraron que los pacientes pertenecientes a los estratos socioeconómicos más bajos tenían una mayor probabilidad de enfermar. Según a etiología de la sepsis, las infecciones del tracto respiratorio (54%) seguidas de origen abdominal (18,3%) y del sistema nervioso central (7%) son las más frecuentes; y según el agente infeccioso el grupo de las bacterias Gram-negativas (43,54%), seguido por bacterias Gram-positivas (35,5%) y los virus (12%) se aislaron. En cuanto a la estancia hospitalaria la duración media fue de 10 días con rangos muy amplios, asociándose a una mayor estancia hospitalaria la necesidad de ventilación mecánica, lo cual es consistente con los hallazgos de estudios previos.

4.4 LA VASOPRESINA Y EL CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO

El choque y el compromiso hemodinámico son problemas dinámicos y dramáticos que amenazan la vida, a los que se ve enfrentado el personal de salud que atiende niños. La tasa de mortalidad por estas condiciones es inaceptable. El manejo agresivo con volumen es el soporte inicial en la resucitación de niños hemodinámicamente inestables.

Las catecolaminas son los agentes vasoactivos más comúnmente usados para mantener la presión sanguínea y la perfusión de los órganos vitales. Sin embargo, la disminución de la sensibilidad a las mismas del lecho vascular y del miocardio ha sido demostrada en el choque lo que puede conducir a estados de refractariedad (17). Los efectos de las catecolaminas en el sistema cardiovascular de los niños y de los lactantes aún están en controversia. Estas pueden aumentar la frecuencia cardíaca (vía beta receptores) y aumentar el consumo de oxígeno por el miocardio. Además, el incremento de la presión arterial se produce por un aumento en la resistencia vascular sistémica comprometiéndose la perfusión de algunos órganos especialmente si se utilizan altas dosis de catecolaminas (18). También se ha sugerido que el uso prolongado de infusiones de catecolaminas en los lactantes puede dañar la actividad del miocardio disminuyendo la sobrevivencia (19). La evaluación de las alternativas y de terapias adjuntas para revertir el choque es importante. La Vasopresina se ha usado desde 1950 principalmente para tratar los pacientes con diabetes insípida y hemorragias gastrointestinales. Sin embargo, solo en la última década se ha renovado el interés por el uso de la vasopresina a dosis bajas como un vasopresor potente según la descripción original realizada hace más de 100 años. (20). Animados por los informes en los pacientes adultos con paro cardíaco y choque vasodilatado, algunos autores han propuesto la arginina vasopresina y sus análogos como potenciales agentes beneficiosos para el tratamiento del choque séptico y el paro cardiopulmonar en niños. (21).

La vasopresina es sintetizada en el hipotálamo como una prohormona pre-provasopresina la cual es degradada a pro-vasopresina que migra a lo largo de los axones neurales a la hipófisis posterior donde es liberada en tres fragmentos: vasopresina, neurofisisina II y copeptin. La mayoría de la vasopresina es almacenada intracelularmente y solo un 10-20 % del total de la hormona almacenada, puede ser fácilmente liberado ante un estímulo apropiado como un estado de hipovolemia severa y un aumento de

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

la osmolaridad del plasma; una vez secretada dentro de la circulación la vasopresina está acompañada por su proteína mensajera, neurofisiina II, la cual no parece tener una actividad biológica independiente. La función del copeptin no es clara. La vasopresina es degradada por la vasopresinasa y tiene una vida media aproximada de 5-15 minutos, por lo cual debe ser administrada en infusión continua durante el manejo del choque vasodilatado (4).

La vasopresina es responsable de múltiples funciones fisiológicas, la más conocida es la constricción del músculo liso vascular y la osmorregulación. (23). Ahora se ha conocido que la vasopresina tiene otras funciones fisiológicas como la memoria, el ciclo del sueño, la regulación de la temperatura la homeostasis y la liberación de la insulina y corticotropina. (24). La diversidad de sus acciones está relacionada con la localización y densidad de subtipos de receptores de vasopresina unidos a proteínas G en tejidos específicos. Dentro de estos receptores se encuentran los receptores V1 vasculares, V2 renales, V3 hipofisarios, en oxitocina y P2 purinérgicos (25). Los receptores V1 están localizados en el músculo liso vascular y median la vasoconstricción. Sin embargo, en la circulación pulmonar, la activación de los receptores V1 por la vasopresina media la liberación de óxido nítrico (ON) causando vasodilatación pulmonar. Los receptores de oxitocina son un grupo de receptores de vasopresina hallados en el útero, en la glándula mamaria y más recientemente encontrados en las células endoteliales de la vena umbilical, aorta y arteria pulmonar. La vasopresina unida a los receptores de oxitocina incrementa el calcio intracelular, estimulando la liberación de óxido nítrico y causando vasodilatación. Los receptores purinérgicos localizados en el endotelio cardíaco, pueden jugar un papel importante en la contractilidad cardíaca y en la vasodilatación selectiva coronaria. La vasopresina no solo es importante en el control del balance de agua y en la regulación cardiovascular sino que también está activamente involucrada en la coordinación de respuestas autonómicas y endocrinas a las alteraciones homeostáticas.

Las concentraciones normales de vasopresina plasmática en pacientes hemodinámicamente estables están entre 1-7 pg/ml, dependiendo del nivel de hidratación y de la osmolaridad. Los más importantes estímulos para la liberación de vasopresina son el incremento de la osmolaridad plasmática, la hipotensión y la hipovolemia. En condiciones normales, la vasopresina juega un papel mínimo en la

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

regulación vascular de la presión arterial (PA) y su rol principal es la regulación del balance de agua. (26). La secreción es regulada por cambios de la osmolaridad plasmática dependiente de los osmorreceptores y los niveles pueden estar tan altos como 20 pg/ml cuando la osmolaridad urinaria es máxima. (27). La secreción de vasopresina también está bajo el control del sistema nervioso simpático. En condiciones de reposo o cuando se estiran los barorreceptores pueden inhibir la secreción de vasopresina. La disminución de la actividad debido a la presión arterial baja, disminuye la respuesta de los barorreceptores y lleva a liberación de vasopresina por el hipotálamo. Estímulos no osmóticos, tales como la hipovolemia y la hipotensión, cambian el umbral osmótico para la vasopresina sin hacer caso a la osmolaridad, es por esto que durante la fase inicial del choque severo, pueden ser observados altos niveles de vasopresina en el rango de 300-1800 pg/ml (28). A estas concentraciones, la vasopresina tiene un mecanismo crítico para mantener la resistencia vascular sistémica y la presión arterial y la barorregulación anula la osmorregulación. Hay una relación inversamente exponencial entre los niveles de vasopresina plasmática y el grado de hipotensión. Pequeñas reducciones en la presión arterial en el orden de 5-10% de la línea de base tienen un pequeño ningún efecto en la vasopresina, mientras que una disminución del 20-30% resulta en un incremento de 20 a 30 veces en los niveles de la vasopresina sérica (29). Otro importante secretagogo de vasopresina incluye las endotoxinas y las citoquinas proinflamatorias (interleucina 1B, interleucina 6 y TNFa) (30,31); estímulos no osmóticos como dolor, náuseas, hipoxia, agentes anestésicos y agentes químicos endógenos y exógenos tales como la norepinefrina y acetilcolina pueden disparar la liberación de vasopresina (32,33).

Una respuesta bifásica de la vasopresina ha sido descrita, particularmente en el choque vasodilatado, estado en el que altos niveles son observados en la fase inicial de la hipotensión profunda, seguidos por niveles bajos inapropiados del orden de 3-10 pg/ml con la progresión del choque. (34-35). Varios mecanismos responsables de la deficiencia de la vasopresina han sido propuestos, incluyendo la depleción del depósito en la neurohipófisis, alteración de la liberación de la vasopresina mediada por un barorreflejo atribuido a la disfunción autonómica y baja regulación de la producción de vasopresina por incremento de la producción de óxido nítrico. (36). La inhibición mediada por el óxido nítrico puede tener una importante implicación en la patogénesis de la insuficiencia adrenal; la cual es

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

comúnmente observada en pacientes críticamente enfermos, con modulación de la vasopresina mediada por producción de hormona adrenocorticotrópica (24-37).

Estudios recientes sugieren que citoquinas como las interleucinas 1 y 6, el TNF alfa, y el interferón gama actúan como secretagogos de la vasopresina (38). Estas observaciones de la deficiencia absoluta y relativa de la vasopresina en adultos críticamente enfermos han sido usadas para justificar el papel de la vasopresina exógena en infusión en pacientes con choque refractario a las catecolaminas. Los datos que soportan la deficiencia absoluta y relativa de vasopresina en niños son limitados e inconsistentes. Mientras Choi et al, (39) identificó niveles de vasopresina inapropiadamente bajos en niños con choque séptico, Lodha et al, (40) reportaron que niveles seriados de vasopresina se elevan por encima de las 96 horas en niños con choque séptico. Hay varias posibles explicaciones para la discrepancia entre los hallazgos en la población pediátrica y adultos. Hay diferencias hemodinámicas en la presentación del choque séptico entre niños y adultos. (41). El índice cardiaco bajo y las altas resistencias vasculares sistémicas son más comunes en niños que el choque vasodilatador, y el estado hemodinámico puede cambia fácilmente en el tiempo. (42). Las observaciones en adultos claramente identifican deficiencia de vasopresina endógena, especialmente en choque vasodilatado. Estas diferencias clínicas entre niños y adultos reflejan la complejidad de los mecanismos patofisiológicos, relacionados con la edad los cuales se extienden más allá se la desregulación de la vasopresina. La confiabilidad de los niveles de vasopresina endógena como marcadores para el uso e índices de respuesta a las infusiones de vasopresina no han sido adecuadamente exploradas en niños.

Una limitación en la medición de los niveles de vasopresina circulante se debe a que es una hormona inestable, tiene una vida media corta, y es atrapada por las plaquetas por lo cual no es medible en el plasma. Las concentraciones de vasopresina en el plasma rico en plaquetas es aproximadamente 5-6 veces mayor que en el plasma con depleción de plaquetas. (43). Medidas estáticas de vasopresina pueden ser mal interpretadas. El copeptin, es un péptido estable secretado de manera equimolar a la vasopresina. Las medidas plasmáticas de copetín son mucho más estables y fácilmente determinables, por lo que se ha propuesto como una medida más sensible y como marcador pronóstico en pacientes en estado de sepsis. (43,44).

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

Ahora bien es conocido que la vasopresina tiene múltiples funciones fisiológicas más allá del control del balance de agua y de la regulación cardiovascular. La vasopresina juega un papel importante en la homeostasis durante los estados de choque, septicemia y paro cardíaco. Hay evidencia de que el cuerpo humano descarga vasopresina en conjunto con hormonas de estrés como catecolaminas en situaciones que amenazan la vida, tales como el choque y el paro cardíaco. (25). La vasopresina ha sido reconocida como una importante hormona de estrés después de la injuria térmica en niños y durante la falla cardíaca congestiva en neonatos(45). Se han visto niveles altos en pacientes con paro cardíaco que restablecieron la circulación comparados con los que la circulación espontánea no fue restaurada. El más promisorio papel de la vasopresina está en el manejo de los estados de choque vasodilatador y en la resucitación cardiopulmonar. La eficacia de la vasopresina ha sido demostrada en varios grupos de pacientes con choque vasodilatador incluyendo sepsis, síndrome postperfusión que sigue al bypass cardiopulmonar, y hemorragia prolongada e inestabilidad hemodinámica de donadores de órganos.

El choque vasodilatador puede resultar de muchas causas que proporcionan mecanismos responsables de la disfunción del músculo liso vascular e hiporespuesta vascular a las catecolaminas. La vasopresina es un agente interesante que puede revertir los mecanismos responsables de la vasoplejía a las catecolaminas, mediante la inactivación directa de los canales de K-ATP sensibles en el músculo liso vascular, mecanismo responsable de la vasodilatación patológica y de la resistencia a la acción de las catecolaminas que caracteriza el choque vasodilatador (46). En adición, la vasopresina bloquea el aumento de GMP c inducido por el óxido nítrico y el péptidos natriurético atrial inhibiendo la producción de interleucina 1, mecanismo fuertemente implicado en la producción de la vasodilatación. (46).

Mientras niveles inapropiadamente bajos de vasopresina han sido descritos en adultos y en pacientes pediátricos con choque séptico vasodilatador, tales pacientes parecen demostrar una hipersensibilidad a los efectos presores de la vasopresina exógena. (47). Los efectos de la vasopresina en la presión sanguínea son mínimos a concentraciones plasmáticas normales en individuos sanos. (48). Infusiones

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

de vasopresina a 0,2 – 2 U/minuto raramente afectan la presión sanguínea en pacientes euvolémicos y normotensos , bajas dosis de vasopresina de 0,04 U/minuto incrementan sustancialmente la presión arterial en la hipotensión refractaria a las catecolaminas. Es probable que como la vasopresina plasmática esta baja en estas condiciones, los receptores vasculares están disponibles para ser ocupados por la hormona exógena. En contraste, la norepinefrina exógena puede no incrementar la ocupación de los receptores en la misma extensión, cuando las concentraciones de norepinefrina endógena son altas, lo cual a su turno puede causar desensibilización de los receptores(49). La administración de dosis bajas de vasopresina ha demostrado que no solo produce vasoconstricción sino que también potencia el efecto vasoconstrictor de las catecolaminas (50).

La vasopresina es un potente vasoconstrictor sistémico, las mismas dosis bajas de vasopresina causan vasodilatación pulmonar, cerebral y de la circulación coronaria a través de la vía de la estimulación de receptores de oxitocina y de la liberación de ON endotelial. Bajas dosis de vasopresina pueden ser beneficiosas para preservar la perfusión de órganos vitales cuando se compara con las catecolaminas. Investigadores han demostrado en pacientes con choque séptico que con dosis bajas de vasopresina no solo hay mejoría de la presión arterial media y de la presión de perfusión cerebral sino también mejoría de la microcirculación de los tejidos mesentérico y renal cuando se compara con la norepinefrina y la fenilefrina. (51,52,53). Paradójicamente la vasopresina u hormona antidiurética incrementa el gasto urinario y la depuración de creatinina en pacientes con choque séptico al ser comparada con la norepinefrina (53). Estos efectos han sido atribuidos al receptor V1 que media selectivamente la vasoconstricción de la arteriola eferente renal. En contraste incrementos en las dosis de catecolaminas aumentan la resistencia de las arteriolas glomerulares aferentes y eferentes, lo cual contribuye a disminuir el tasa de filtración glomerular y el gasto urinario. (54).

La vasopresina como importante estimulador de la hormona adrenocorticotropa libera cortisol, mecanismo importante considerando la prevalencia de disfunción adrenocortical en pacientes críticamente enfermos (55-56). La interacción de la corticotropina y la vasopresina liberadas en el choque es compleja e incompletamente entendida y la influencia de la administración exógena de la vasopresina y esteroides en los respectivos ejes esta explorándose (57)

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL:

Evaluar el efecto sobre la presión arterial media del uso de vasopresores en pacientes pediátricos con choque séptico refractario que han ingresado a la Unidad de Cuidado Intensivo pediátrica de la Fundación CardioInfantil.

5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

5.2.1. Evaluar el impacto sobre la presión arterial media del uso de la asociación vasopresina con noradrenalina en pacientes pediátricos con choque séptico refractario.

5.2.2 Evaluar el impacto sobre la presión arterial media del uso de la noradrenalina en pacientes pediátricos con choque séptico refractario.

5.2.3 Evaluar la sostenibilidad de la presión arterial media a los 30 minutos, 1, 2 y 3 horas posteriores al uso de vasopresores de acuerdo a la dosis utilizada.

5.2.4 Determinar si existe algún impacto sobre la estancia hospitalaria en los niños con choque séptico refractario de acuerdo al vasopresor utilizado

5.2.5 Determinar si existe algún impacto sobre la ventilación/perfusión y la perfusión de órganos vitales (hígado y riñón) en los niños con choque séptico refractario de acuerdo al vasopresor utilizado

5.2.6 Describir la mortalidad en el grupo de estudio

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

6. HIPÓTESIS

No aplica

7. METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN

7.1 TIPO DE ESTUDIO:

Estudio observacional, de cohorte retrospectiva.

Este estudio se considera la primera línea del grupo de investigación del uso de vasopresores en la Fundación cardioinfantil, los resultados permitirán ensamblar una cohorte prospectiva en el futuro.

7.2 CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN:

7.2.1 POBLACIÓN DIANA: pacientes pediátricos de 1mes a 18 años con choque séptico.

7.2.2. POBLACIÓN ACCESIBLE: pacientes en el rango de edad descrito que ingresaron a la Unidad de cuidados intensivos pediátricos de la Fundación Cardioinfantil en el período de tiempo Junio de 2008 a diciembre de 2013 y que cursaron con diagnóstico de choque séptico.

7.3 MUESTREO:

No probabilístico de casos consecutivos.

7.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes de 1 mes a 18años de edad ingresados a la Unidad de cuidados intensivos pediátricos de la Fundación Cardioinfantil, que cursaron con choque séptico refractario a bolos de cristaloides y noradrenalina en los cuales se haya utilizado o no la vasopresina.

7.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes con otros tipos de choque
- Pacientes con cardiopatías congénitas

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

- Pacientes diagnósticos de muerte encefálica, diabetes insípida, trauma craneoencefálico severo, falla hepática terminal.
- Pacientes que fueron remitidos a otra institución para completar manejo de forma extrainstitucional independiente de la causa de esta remisión, y por tal razón se desconoce el desenlace.

7.4 TAMAÑO DE MUESTRA

Se realizó la estimación del tamaño de muestra y potencia para comparación de medias emparejadas utilizando el programa g Power versión 3.1 para Windows. Se estimó teniendo en cuenta una diferencia de medias de 5, coeficiente de correlación entre grupos de 0.5, un error beta de 20% y alfa de 5% y un nivel de confianza del 95%. El tamaño estimado de muestra para cada grupo fue de 55 pacientes.

7.5 CONTROL DE SESGOS

Teniendo en cuenta el diseño metodológico de este estudio se incluyeron varias estrategias para evitar la introducción de sesgos.

Tipo de sesgo	Metodología aplicada para controlarlo
Sesgo de selección	Se introdujeron en el diseño criterios de inclusión y exclusión claros. Se excluyeron del estudio pacientes que por su diagnóstico de base condujeran a un comportamiento inesperado de los desenlaces medidos.
Sesgo de mala clasificación	El formulario de captura de la información permitió claramente acceder a la información sobre la exposición de los pacientes.
Sesgo de información	Se establecieron definiciones claras sobre cada una de las variables a medir.

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

Confusión	Se realizó un análisis multivariado para evitar la sobre o sub estimación de efectos como consecuencia de variables clínicas que conducen a la confusión del efecto de tratamiento.
-----------	---

8. DEFINICIONES OPERACIONALES DE LAS VARIABLES

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN	OPERATIVIZACIÓN	TIPO
EDAD	Tiempo de vida en años	Edad en meses	Razón
GENERO	Identidad sexual de los individuos a estudio	0. No hay dato 1. Mujer 2. Hombre	Nominal
PROCEDENCIA	De dónde se deriva el paciente	0. No hay dato. 1. Rural 2. Urbano	Nominal
TIPO DE SEGURIDAD SOCIAL	Seguro de salud que posee.	0. No hay dato. 1. Contributivo 2. Subsidiado 3. Medicina Prepagada	Ordinaria
MONITORIZACIÓN	Acción y efecto de controlar constantes vitales.	1. Invasiva - Catéter arterial y venoso - Sonda vesical - Gasimetría por turno 2. No Invasiva - Control de signos vitales - Vigilancia de Diuresis 3. Ambas	Ordinaria

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

HIPOTENSIÓN	Presión Arterial Sistólica por debajo del percentil 5 para la edad, el sexo y la talla.	1. SI 2. NO	Ordinaria
PRESIÓN ARTERIAL MEDIA	Efectiva que conduce la sangre a lo largo del sistema vascular. PAM = (2 PAD + PAS) / 3	1. PAM < 65 MMHG 2. PAM > 65 MM HG Medir al inicio, 1, 2 y 3 horas de iniciar el vasopresor	Razón

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

<p>USO DE NORADRENALINA</p>	<p>Potente agente inotrópico y Vasopresor periférico.</p>	<p>DOSIS :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. < 0,5 mcg/kg/mint 2. Entre 0, 5 – 1mcg/kg/mint 3. >1 mcg /kg/mint 	<p>Razón</p>
<p>USO DE VASOPRESINA</p>	<p>Vasoconstrictor puro. Regula el tono vasomotor</p>	<p>DOSIS</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. < 0.1 a 2 mu/k/min 2. > 2-5 munid/k/min 3. Mayor a 5 munid/k/min 	<p>Razón</p>
<p>FUNCION CARDIOVASCULAR</p>	<p>Es el aporte sanguíneo requerido para conducir el oxígeno y otras sustancias nutritivas hacia los tejidos, eliminar</p>	<p>0. No hay dato</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alterada (necesidad de uso de inotrópicos o inodilatadores: milrinone, adrenalina, dobutamina, dopamina) 2. Normal 	<p>Razón</p>

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

	los productos de desecho y transportar sustancias necesarias desde una parte del organismo a otra. Se incluye: PA, FC, llenado capilar		
FUNCION HEPATICA	Consiste en llevar a cabo procesos tales como síntesis de <u>proteínas plasmáticas</u> , función desintoxicante, almacenamiento de <u>vitaminas</u> y <u>glucógeno</u> , conjugación de las bilirrubinas, coagulación sanguínea. Se evaluarán sólo las pruebas de síntesis hepática: ASAT, ALAT	0. No hay dato 1. Alterada ALT 2 veces el valor normal y bilirrubinas total > 4 mg/dl 2. Normal Toma al día siguiente del inicio del uso de la vasopresores.	Razón.

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

<p>FUNCION RENAL</p>	<p>Consiste en la filtración de la <u>sangre</u> del <u>aparato circulatorio</u> y eliminación de los desechos (como son la <u>urea</u>, el <u>ácido úrico</u>, la <u>creatinina</u>, el <u>potasio</u> y el <u>fósforo</u>) mediante la a través de un complejo sistema que incluye mecanismos de <u>filtración</u>, <u>reabsorción</u> y <u>excreción</u>. Se valorará solamente creatinina. Se considerará anormal valores por encima del límite superior</p>	<p>0. No hay dato 1. Alterada Creatinina 2 veces el valor normal para la edad o elevación 2 veces por encima de la creatinina de ingreso 2. Normal Toma al día siguiente del inicio del uso de la vasopresores.</p>	<p>Razón</p>
-----------------------------	--	--	--------------

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

	para su edad establecido por la fórmula de Swartz modificada (talla x constante /80)		
FUNCION RESPIRATORIA PaO2 / FiO2	Mantenimiento del intercambio gaseoso de oxigeno medido por anomalidades en la Pa02/Fi02 al ingreso y a las 6h del inicio de las intervenciones. Se considera anormal valores por debajo de 300 sugiriendo trastorno de oxigenación.	<ol style="list-style-type: none"> 1. PaFiO2 >300 2. Entre 200 y 300 3. Entre 100 y 200 4. Menor de 100 	Razón
GASTO URINARIO	Producción de orina por unidad de tiempo	<ol style="list-style-type: none"> 1. Normal >1 2. Alterada <1 	Nominal

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

VALORACIÓN DE LA MESETA O PLATEAU	Es el valor obtenido al final de la inspiración haciendo una pausa inspiratoria y sin flujo aéreo. Se relaciona con la distensibilidad toracopulmonar.	1. >30 2. < 30	Nominal
PRESIÓN MEDIA DE LA VÍA AEREA	Es la presión promedio registrada durante el ciclo respiratorio completo, y está relacionada con la cantidad total de presión aplicada tanto en inspiración como en espiración	1. <15 2. >15	Nominal
COAGULOPATIA	Trastornos de la coagulación	1. No hay dato 2. SI plaquetas <80000 o INR > o igual a 2 3. NO	Nominal
TIEMPO DE	Tiempo medido	Tiempo en días	Razón

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

ESTANCIA HOSPITALARIA GENERAL.	en días desde que ingresa el paciente a la institución hasta que se le da egreso		
TIEMPO DE ESTANCIA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS	Tiempo medido en días desde que ingresa el paciente a la UCIP hasta que se da egreso de la misma.	Tiempo en días	Razón
NECESIDAD DE VENTILACIÓN MECÁNICA	Procedimiento de Respiración artificial que sustituye la función del Sistema Pulmonar	1. VM Convencional 2. VM de alta frecuencia 3. Ambos 4. No requirió	Ordinaria
USO DE ANTIBIOTICOTERAPIA	Administración de agente antimicrobiano.	1. Única 2. Combinada	Nominal
ANEMIA	Diminución de la cantidad de Hb en sangre por debajo de los	1. No hay dato 2. SI 3. NO	Nominal

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

	valores considerados para la edad y el género.		
DESNUTRICIÓN	Valor de Peso y/o Talla menor de < 3 DS para la edad y el sexo.	1. No hay dato 2. SI 3. NO	Nominal
MUERTE	Cese de todas las funciones vitales	1. SI 2. NO	Nominal
ESCALA PRISM	Escala de medida de severidad de la enfermedad que valora el riesgo de mortalidad al ingreso a la UCIP	1. < 20 Bajo riesgo de Mortalidad 2. Entre 20-29 Moderado riesgo de Mortalidad 3. >30 Alto riesgo de mortalidad	

9. RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Sustracción de base de datos del sistema de registros clínicos en una herramienta creada para la recolección de datos diseñada en el programa Microsoft Excel, basada en programación de Visual Basic. Posteriormente la consecución de las historias clínicas en archivos médicos y revisión de las mismas con almacenamiento de datos en la herramienta creada. Según criterios operativos de las variables descritos previamente. (Anexo 1).

10. PLAN DE ANÁLISIS

10.1 MANEJO DE DATOS

Se diseñará una base para captura de los datos en el programa Excel. Para el análisis de la información se utilizará el programa SPSS.

10.2 ANÁLISIS

Inicialmente se hará un análisis descriptivo de la información reportando para las variables continuas medidas de tendencia central y de variabilidad a través de promedios y desviaciones estándar o medianas y rangos intercuartílicos; para las variables categóricas se reportaran las proporciones o tablas de frecuencias para cada uno de los grupos de análisis.

Posteriormente se hará una descripción de las características de línea de base de acuerdo al vasopresor utilizado. Se realizará la comparación entre medias de acuerdo al momento en horas de la evaluación de la PAM, de acuerdo al vasopresor utilizado (Noradrenalina, Vasopresina- Noradrenalina), con ANOVA de mediciones repetidas.

Cómo indicador de asociación para las variables cualitativas se estimarán riesgos relativos con intervalos de confianza al 95%. Para las variables cuantitativas se estimarán diferencias de promedio.

11. ASPECTOS ÉTICOS

Se respetarán las normas existentes internacionales y nacionales que son: la Declaración de Helsinki, y la resolución 8430 de 1983 que es la norma Nacional. Se trata de un estudio clasificado como de “riesgo menor que es mínimo” ya que por su carácter descriptivo no implica la manipulación de ninguna variable ni tampoco ninguna intervención que pudiera modificar el estado de salud de los individuos objetivo de la investigación, ya que este trabajo se lleva a cabo mediante la revisión de historias clínicas. Buscando proteger la confidencialidad de los datos, no se llevara ningún registro del nombre o identificación del paciente solo se tendrá en cuenta el número de historia clínica que permita corroborar los datos registrados.

12. ORGANIGRAMA



13. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	AÑO 2012			AÑO 2013					AÑO 2014		
	ABR -JUN	JUL- SEP T	OCT -DIC	ENE - MA R	ABR -JUN	JUL- SEP T	OCT - DIC	ENE - MA R	ABR -JUN	JUL - SEP	OCT - DIC
Planteamiento del problema											
Pregunta de Investigación											
Selección del grupo de Trabajo											
Búsqueda de Literatura											
Elaboración del Preprotocolo											
Corrección del Preprotocolo											
Elaboración del protocolo											

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

Corección del Protocolo											
Presentación al Comité Ético – Científico											
Presentación comité Ético											
Recolección de Datos											
Análisis de base de datos											
Obtención de resultados											
Análisis de resultados											
Redacción del Documento final											
Evaluación del Documento final											
Correcciones al documento final											
Presentación											

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

de tesis												
Publicación de Tesis												

14. PRESUPUESTO

EVENTO	ACTIVIDAD	PRESUPUESTO
Planteamiento del Problema	Accesoría Tutor Temático. Recurso Humano, Transporte.	\$1.000.000
Pregunta de Investigación	Asesoría Tutor Temático. Recurso Humano, Transporte.	\$1.000.000
Selección de Grupo de Trabajo	Reunión Tutores. Recurso Humano, Transporte.	\$1.000.000
Búsqueda de la literatura	Búsqueda Internet, apoyo red de bibliotecas, mensajería, Recurso Humano, uso de computador e Impresión, Gasto de servicios públicos: Luz, Agua Teléfono.	\$ 1.000.000

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

Elaboración de Preprotocolo	Fotocopias, uso de computador, transportes para asesorías, impresiones (Tinta, Hojas y desgaste Equipo), Comestibles, Esferos, servicio de luz agua. Recurso Humano.	\$ 2.000.000
Corrección de Preprotocolo	Transporte, Recurso Humano.	\$ 1.500.000
Presentación a Comité Científico	Fotocopias, Recurso Humano.	\$ 1.000.000
Recolección de datos	Recurso Humano, Uso computador, Comestibles, Luz.	\$ 500.000
Análisis de base de datos	Transportes, Servicios de luz , Agua , teléfono, Uso Computador, Comestibles.	\$ 2.000.000
Redacción de documento final.	Recurso Humano, Impresión Empaste	\$ 3.000.000
Evaluación de documento final	Recurso Humano	\$2.000.000
Correcciones a documento final	Recurso Humano	\$1.000.000

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

Presentación Tesis	Recurso Humano, Trasporte Uso de computador, Salón, Medio Visual.	\$1.500.000
Publicación Tesis	Gastos de Envío, Internet.	\$2.000.000
TOTAL		\$20.500.000

15. RESULTADOS

Se realizó un estudio observacional de cohorte retrospectiva. Se incluyeron los pacientes atendidos en la UCIP polivalente de la Fundación Cardioinfantil de Enero 2008 a Diciembre del 2013 para un universo total de 2190 pacientes atendidos en este periodo de tiempo. De estos 290 pacientes tuvieron diagnóstico al ingreso de choque séptico por diferentes causas. 129 presentaron choque refractario a líquidos y cumplieron criterios de inclusión. De estos pacientes 70 recibieron de acuerdo al criterio del médico tratante sólo Noradrenalina. Estos pacientes presentaron choque séptico refractario a reanimación hídrica (con 3 ó más bolos de cristaloides isotónicos) y evidencia de resistencias sistémicas bajas documentadas con hipotensión u otras variables clínicas. De la misma manera 59 pacientes no respondieron a dosis habituales de noradrenalina, se catalogaron como refractarios a catecolaminas por lo que requirieron inicio de un soporte vasopresor con un mecanismo de acción diferente a las catecolaminas y se inició vasopresina. Por protocolo de la unidad todos los niños con noradrenalina mayor a 0,5 mcgr/kg/min reciben esteroide en infusión continua. La figura 1 presenta el diagrama de flujo del estudio.

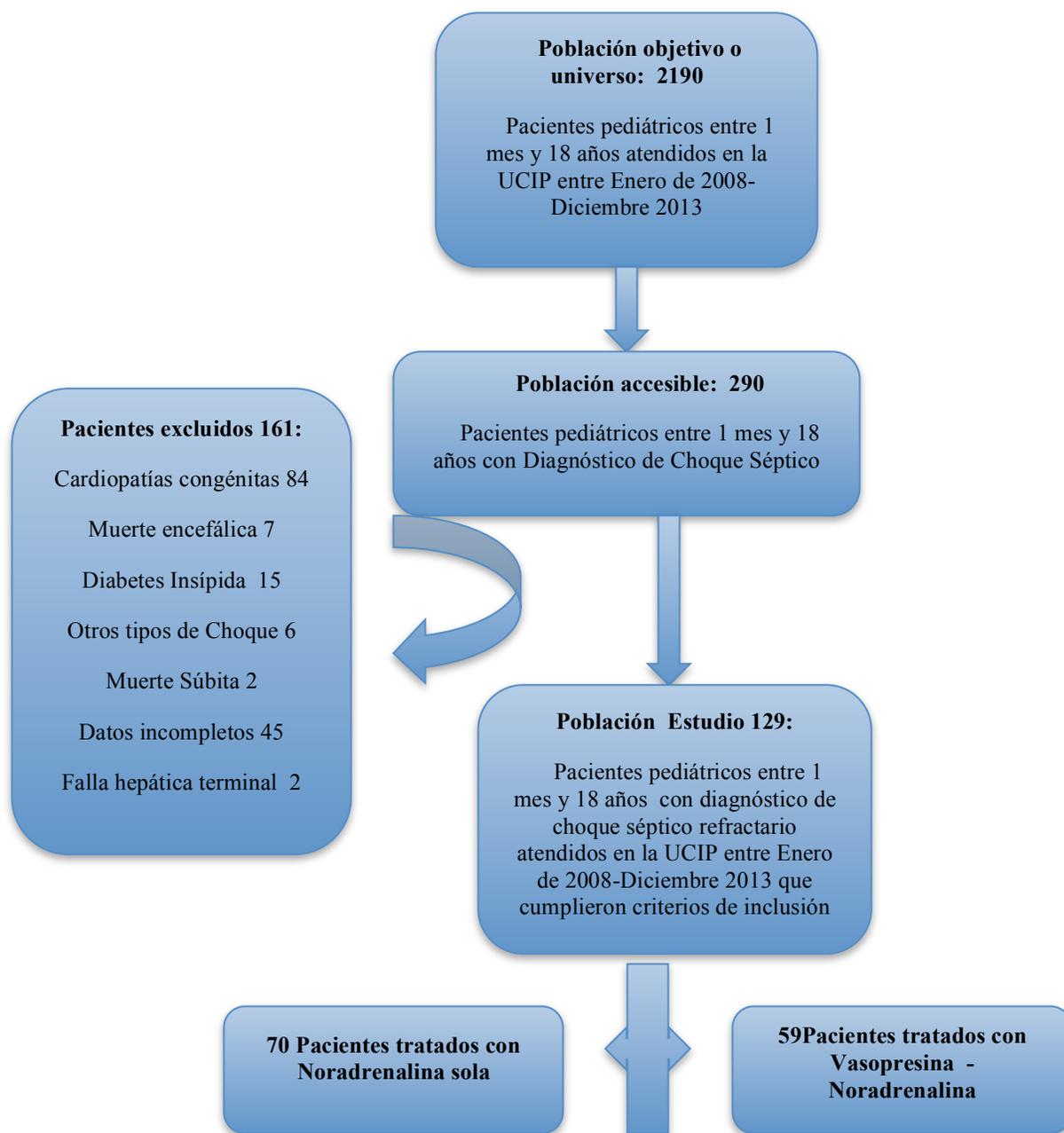


Figura 1. Diagrama de flujo del estudio. *Vasopresina y noradrenalina en infusión en pacientes pediátricos con choque séptico refractario. Bogotá, 2014*

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

Las características de los dos grupos se describen a continuación (tabla 5).

Tabla 5. Comparación entre grupos. *Vasopresina y noradrenalina en infusión en pacientes pediátricos con choque séptico refractario. Bogotá, 2014*

Variable		Vasopresina + noradrenalina n=59	Noradrenalina n=70	P
Sexo	Femenino	23,3%	25,6%	0.423
	Masculino	22,5%	28,7%	
Edad en meses (promedio +/- desviación estándar)		49 +/-59	50 +/- 60	0.124
Procedencia	Rural	0,8%	3,9%	0.875
	Urbano	45,0%	50,4%	
Tipo de seguridad Social	Contributivo	39,1%	44,5%	0.746
	Subsidiado	4,7%	7,0%	
	Medicina prepagada	2,3%	2,3%	
Monitorización	Invasiva	44,2%	41,9%	0.123
	No invasiva	1,6%	7,0%	
	Ambas	,0%	5,4%	
Hipotensión	No	1,6%	7,0%	0.055
	Si	44,2%	47,3%	
Función hepática	Normal	32 (26%)	22 (17,9%)	0.004
	Alterada	23 (18,7%)	46 (37,4%)	
Función cardiovascular	Normal	8 (6,3%)	25 (19,7%)	0.006
	Alterada	49 (38,6%)	45 (35,4%)	

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

Función renal	Normal	38 (29,5%)	17 (13,2%)	0.000
	Alterada	21 (16,3%)	53 (41,1%)	
Desnutrición	No	15 (15,3%)	20 (20,4%)	0.451
	Si	32 (32,7%)	31 (31,6%)	
Gasto Urinario	>1 normal	40 (31,0%)	62 (48,1%)	0.013
	<1 alterado	18 (14,0%)	8 (6,2%)	
Función respiratoria	PaFiO2 >300	1 (0,8%)	6 (4,7%)	0.175
	PaFiO2 entre 200 y 300	1 (18,7%)	16 (12,6%)	
	PaFiO2 entre 100 y 200	32 (25,2%)	37 (29,1%)	
	PaFiO2 menor de 100	14 (11,0%)	9 (7,1%)	
Coagulopatía	No	20 (15,9%)	47 (37,3%)	0.000
	Si	37 (29,4%)	22 (17,5%)	

15.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA

La edad promedio fue de 49.36 +/- 58.950. La media estimada fue de 24 meses. El rango fue de 203 meses. El valor mínimo fue de 1 y máximo fue de 204. La figura 2 muestra la distribución de la edad en la muestra.

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

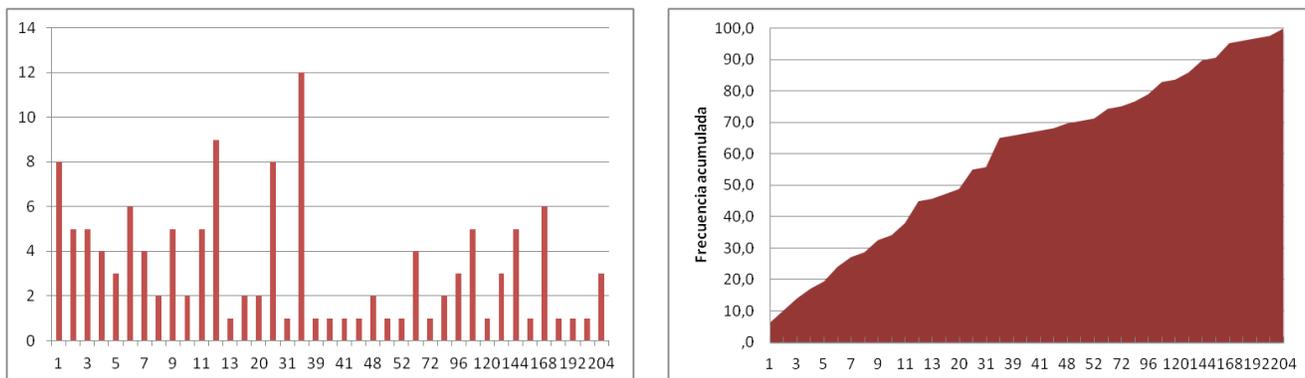


Figura 2. Distribución de la edad en la muestra. 1a. Muestra la distribución de la muestra en un histograma. 1b. Presenta la distribución de la frecuencia acumulada de la edad. *Vasopresina y noradrenalina en infusión en pacientes pediátricos con choque séptico refractario. Bogotá, 2014.*

El 48.8% de nuestros pacientes fueron niñas, mientras el 51.2% restante niños. Las niñas tenían una edad promedio de 62 +/- 66 meses, mientras los niños 37 +/- 48 meses. La edad promedio entre los grupos (niñas y niños) mostró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0017$).

La procedencia de los pacientes en su mayoría fue urbana, con el 95.3% de los casos, mientras el 4.7% restante fue rural con régimen contributivo como tipo de seguridad social más frecuente. (figura 3).

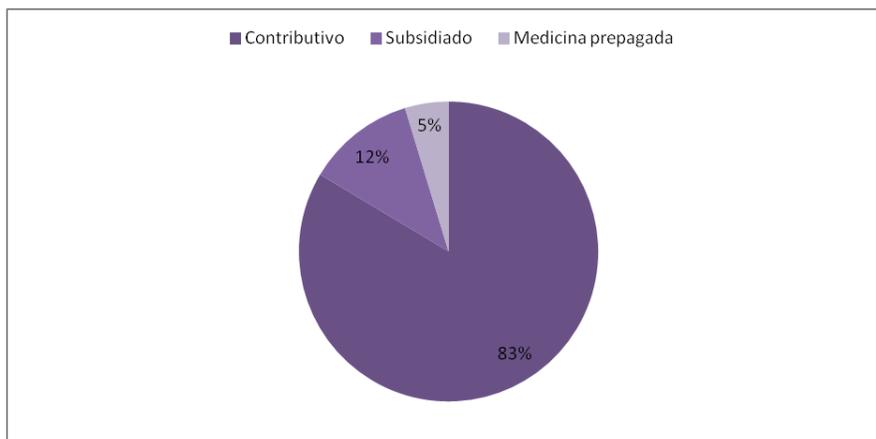


Figura 3. Distribución de la muestra según el tipo de seguridad social. *Vasopresina y noradrenalina en infusión en pacientes pediátricos con choque séptico refractario. Bogotá, 2014.*

15.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS GENERALES

El origen del choque séptico fue en su mayoría el pulmonar (65%), seguida por el origen gastrointestinal (24%). En la figura 4 se presenta la distribución de la muestra de acuerdo al origen del choque séptico.

El tipo de monitorización más utilizado fue la invasiva (86%). La no invasiva se usó en el 8.5% de los casos y ambas se emplearon en el 5.4%. (tabla 5)

La alteración de la función hepática se presentó en un poco más de la mitad de los casos (56.1%). Una mayor cantidad de niñas presentaron una función hepática normal comparadas con los niños ($p=0.000$).

El 57.4% de los casos presentaron alteración en su función renal. La alteración en la función renal no se relacionó con ninguna de las demás variables evaluadas.

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

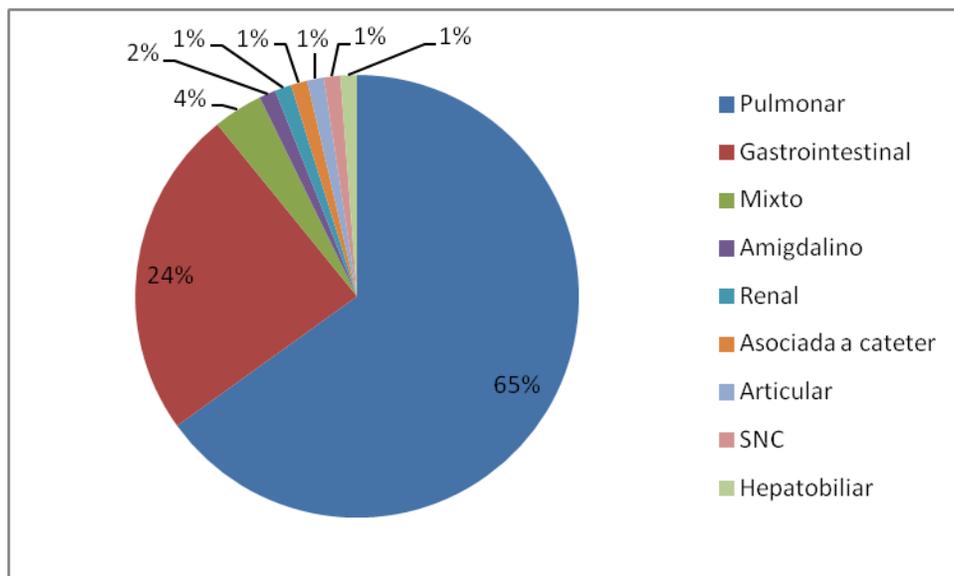


Figura 4. Distribución de la función muestra según el origen del choque séptico. *Vasopresina y noradrenalina en infusión en pacientes pediátricos con choque séptico refractario. Bogotá, 2014.*

Al evaluar la función respiratoria, la PaFiO₂ más frecuente fue entre 100 y 200. La figura 5 muestra la distribución de la muestra de acuerdo a la PaFiO₂.

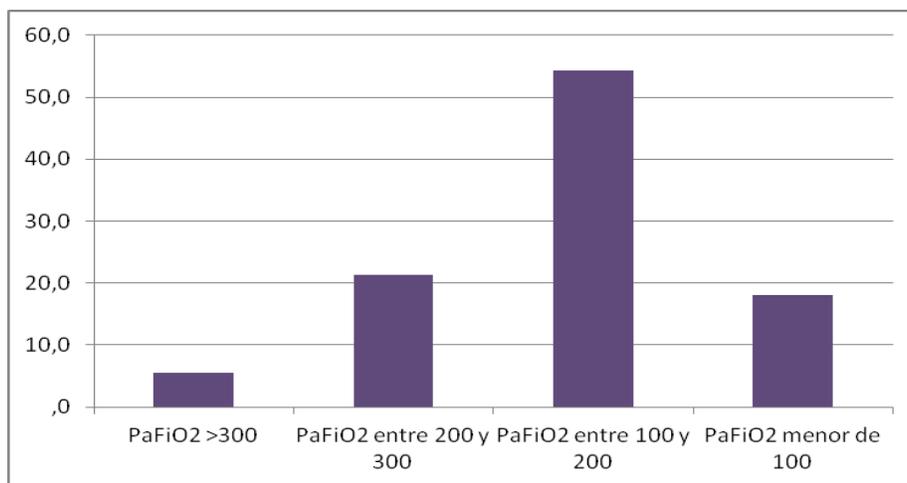


Figura 5. Distribución de la función respiratoria según el valor de PaFiO₂. *Vasopresina y noradrenalina en infusión en pacientes pediátricos con choque séptico refractario. Bogotá, 2014.*

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

El 71.3% de los casos requirió el uso de ventilación mecánica convencional. Tan sólo el 7.8% de los casos no requirieron el uso de ventilación mecánica. El 62.2% de los casos, mostraron una presión de meseta o plateau menor de 30. El 78.4% de la muestra demostró una presión media de la vía aérea menor de 15. La distribución de estas variables no mostró relaciones con otras variables en este estudio.

La coagulopatía se presentó en el 45.7% de los casos. La coagulopatía no se relacionó con otras variables exploradas en este estudio. La anemia fue una condición clínica frecuente. Se reportó anemia en el 93% de los casos.

La desnutrición se presentó en el 64.3% de los casos.

En cuanto al uso de antibióticos el 94.6% de los casos fueron tratados con antibióticoterapia combinada.

15.3. DESCENLACES

Los pacientes de los dos grupos fueron clasificados de acuerdo a la severidad de su enfermedad y el riesgo de fallecer por ella con la escala PRISM III como se hace rutinariamente al ingreso de los pacientes en la UCIP. Encontramos en el grupo de Noradrenalina sola una mayor proporción de pacientes considerados como de bajo riesgo de mortalidad de acuerdo a esta escala y en el grupo de la vasopresina - noradrenalina una mayor proporción de pacientes en riesgo moderado y severo ($p=0.000$). La tabla 6 presenta estos resultados.

Tabla 6. Distribución de la muestra según valoración del PRISM III. *Vasopresina y noradrenalina en infusión en pacientes pediátricos con choque séptico refractario. Bogotá, 2014.*

		Grupo			
		Noradrenalina		Vasopresina + noradrenalina	
		Recuento	% de la fila	Recuento	% de la fila
Escala PRISM III	Bajo riesgo de mortalidad	60	71,4%	24	28,6%
	Riesgo moderado de mortalidad	10	24,4%	31	75,6%
	Alto riesgo de mortalidad	0	,0%	4	100,0%

15.3.1. Efecto sobre la presión arterial media

En los dos grupos analizados encontramos que existía una mejoría estadísticamente significativa de la PAM independientemente del grupo etéreo en el cuál fue usado el medicamento, la cual se sostenía en el tiempo (figura 6).

En el grupo de Noradrenalina sola la presión arterial media mostró un incremento significativo en una, dos y tres horas después del inicio ($p < 0,005$) con respecto al basal. No se encontraron diferencias entre las mediciones en dos ($p = 0.145$) y tres horas ($p = 0.798$).

El uso de la vasopresina - noradrenalina mostró un incremento significativo de la presión arterial media ($p < 0.005$) al asociarle vasopresina a la noradrenalina desde el momento de su inicio. Al realizar la comparación a las dos ($p = 0.853$) y tres ($p = 0.758$) horas de adicionar la vasopresina no se encontraron diferencias significativas porque se mantuvo la PAM en este tiempo.

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

No se encontraron diferencias significativas en la presión arterial media inicial en el grupo que recibió vasopresina-noradrenalina y noradrenalina sola ($p=0.519$). La figura 6 presenta estos resultados.

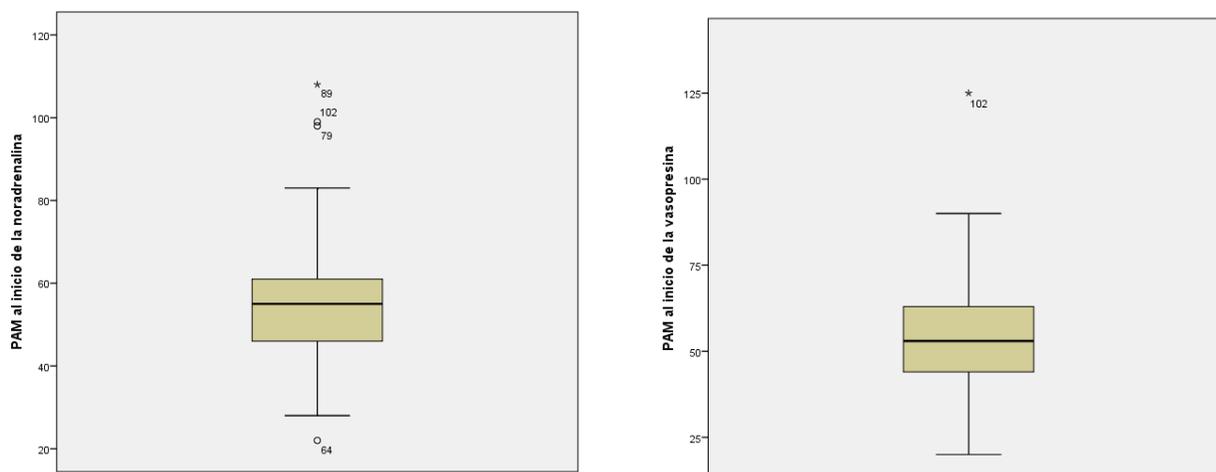


Figura 6. Presión arterial media al inicio. *Vasopresina-noradrenalina y noradrenalina en infusión en pacientes pediátricos con choque séptico refractario. Bogotá, 2014.*

Tampoco se encontraron diferencias significativas en la presión arterial media en una hora ($p=0.944$), dos horas ($p=0.714$) o tres horas ($p=0.482$) al comparar el efecto de los dos grupos pero si se demostró que se sostenía en el tiempo la PAM. La figura 7 presenta estos resultados.

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

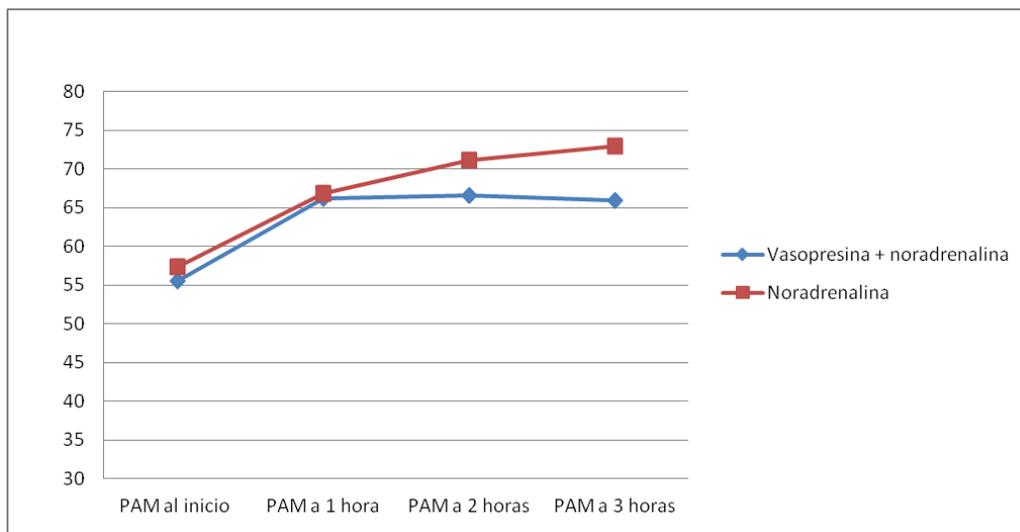


Figura 7. Comparación de la presión arterial media. *Vasopresina-noradrenalina y noradrenalina en infusión en pacientes pediátricos con choque séptico refractario. Bogotá, 2014.*

La tabla 7 presenta los valores de la PAM según el grupo y el tiempo de medición.

Tabla 7. Presión arterial media. *Vasopresina y noradrenalina en infusión en pacientes pediátricos con choque séptico refractario. Bogotá, 2014.*

		Media	Desviación estándar	Mediana	P**
Noradrenalina	PAM al inicio	54.58	13,35	55	<0.005
	PAM a 1 hora	66,47	16,89	66	<0.005
	PAM a 2 horas	68,7	17,26	68	<0.005
	PAM a 3 horas	68,98	15,43	68	<0.005

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

	horas				
Vasopresina- Noradrenalina	PAM al inicio	55,58	16,72	53	<0.005
	PAM a 1 hora	66	18	68	<0.005
	PAM a 2 horas	67	20	68	<0.005
	PAM a 3 horas	66	17	66	<0.005

*PAM: Presión arterial media. **comparando con el valor de PAM al inicio

15.3.2. Dosis utilizadas

La dosis de noradrenalina utilizada con mayor frecuencia fue menor a 0.5 mcg/kg/minuto cuando fue utilizada como único vasoactivo (40,3%) Figura 8. De la misma manera se encontró que a la mayoría de los pacientes que tenían más de 1 mcgr/k/min de Noradrenalina se decidió asociarles vasopresina por falta de respuesta terapéutica y por no alcanzar metas de PAM. Como se observa en la figura 7 al adicionar vasopresina a la noradrenalina por falta de respuesta de esta última mejoró la PAM la cual se sostuvo en el tiempo. Aproximadamente 40 pacientes de los 59 del grupo de Vasopresina-noradrenalina (67,7%) tuvieron dosis mayores a 1 mcgr/k/min de noradrenalina. Sin embargo, la mayoría (61,3%) de los pacientes requirieron dosis bajas de vasopresina (0,1-2 mu/k/min). (Figura 9, Tabla 8).

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

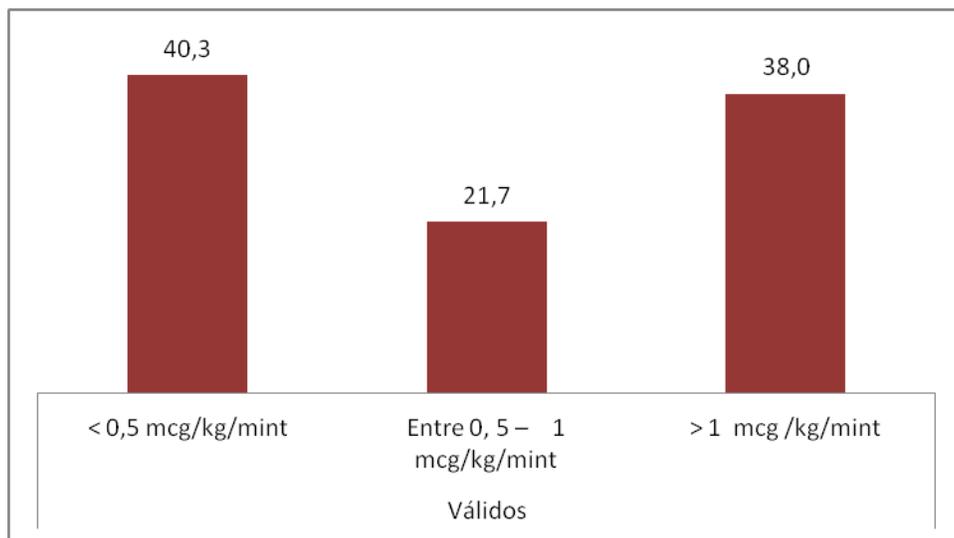


Figura 8. Dosis utilizada de noradrenalina. Valores en porcentaje. *Vasopresina y noradrenalina en infusión en pacientes pediátricos con choque séptico refractario. Bogotá, 2014.*

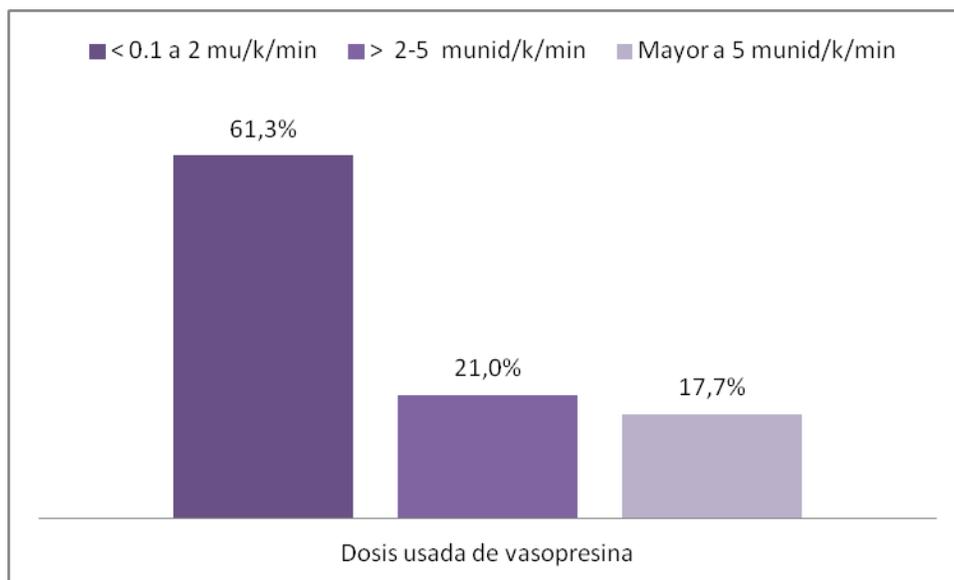


Figura 9. Frecuencia de uso de las dosis de vasopresina. *Vasopresina y noradrenalina en infusión en pacientes pediátricos con choque séptico refractario. Bogotá, 2014.*

Tabla 8. Comparación de las dosis utilizadas de noradrenalina y vasopresina. *Vasopresina y noradrenalina en infusión en pacientes pediátricos con choque séptico refractario. Bogotá, 2014.*

Dosis de noradrenalina	Dosis usada de vasopresina					
	< 0.1 a 2 mu/k/min		> 2-5 munid/k/min		Mayor a 5 munid/k/min	
	Recuento	% de la fila	Recuento	% de la fila	Recuento	% de la fila
< 0,5 mcg/kg/mint	6	75,0%	2	25,0%	0	0,0%
Entre 0,5 – 1mcg/kg/mint	12	85,7%	1	7,1%	1	7,1%
> 1 mcg /kg/mint	20	50,0%	10	25,0%	10	25,0%

15.3.3. Efecto sobre la estancia hospitalaria

No se encontraron diferencias significativas en la estancia hospitalaria ($p=0.960$) o el tiempo de estancia en la Unidad de cuidados intensivos ($p=0.791$) entre los dos grupos comparados, a pesar de que el grupo de vasopresina-noradrenalina tenía una escala de severidad de PRISM III mayor al ingreso ($p=0.168$).

La estancia hospitalaria en días fue en promedio de 32.86 +/-27.166 con un rango de 129. La mediana fue de 22. El tiempo de estancia en la Unidad de Cuidados intensivos fue de 18.7 +/-15.148 días, mediana 13 y rango de 89. (Figura 10).

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

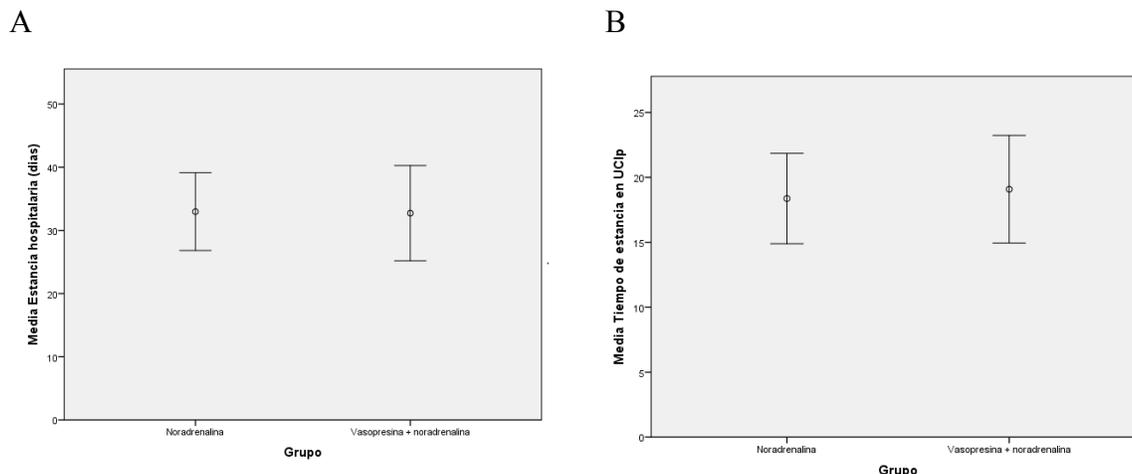


Figura 10. Comparación de la estancia hospitalaria total (figura 10 A) y estancia en UCIP (Figura 10B). *Vasopresina y noradrenalina en infusión en pacientes pediátricos con choque séptico refractario. Bogotá, 2014.*

15.3.4. Efecto sobre la función respiratoria

La causa principal del choque séptico en nuestra casuística fue la infección de origen pulmonar (65%) (figura 4). Encontramos una asociación entre mayor nivel de presión plateau con mayor severidad de escala PRISM III en el grupo que recibió vasopresina-noradrenalina. (RR 1.99 IC95% 1.19, 3.34) que es consecuente con la causa de la mayoría de nuestros casos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la presión media de la vía aérea y las proporciones de presentaciones de PaFiO2 (p=0,175).

15.3.5. Efecto sobre la función hepática y renal

Al evaluar perfusión tisular terminal sobre órganos sólidos como hígado y riñón encontramos que la función hepática tuvo una mayor alteración en el grupo de noradrenalina sola con respecto al grupo de vasopresina-noradrenalina. El riesgo relativo para la presentación de la alteración de la función

hepática del grupo noradrenalina sola versus vasopresina - noradrenalina fue de RR 1,61 IC95% 1.13 -2,30 (p=0.004).

Estos mismos hallazgos se encontraron al evaluar la función renal. Se presentó una menor alteración de la función renal en el grupo que recibió vasopresina. El riesgo relativo estimado de presentar alteración en la función renal si se recibió la noradrenalina sola fue de 2,12 IC 95% 1,41 -3,073 (p0,000) al ser comparado con la asociación de vasopresina-noradrenalina.

15.3.6. Efecto sobre la función cardiovascular

Se presentó una mayor tendencia a requerir el uso de inodilatadores en el grupo vasopresina-noradrenalina con respecto al grupo de noradrenalina sola, aunque esta no fue significativa. (RR: 1.33 IC95% 1.09, 1.63 , p=0,152).

15.3.7. Efectos sobre la mortalidad

La muerte se presentó en el 34,1% de los casos. En el grupo que recibió vasopresina-noradrenalina encontramos una mayor mortalidad con un RR de 4.70 (IC95% 1.984, 11.152) ajustado a las variables de confusión, sin embargo los pacientes de este grupo tenían a su ingreso una escala PRISM III más alta con respecto al grupo de Noradrenalina sola.

Al realizar análisis de sub-grupos de mortalidad de acuerdo a la calificación de la escala PRISM III, encontramos que en el grupo de bajo riesgo existía una menor mortalidad entre quienes recibieron noradrenalina sola frente a los pacientes que recibieron vasopresina-noradrenalina (p<0,005; RR: 3.75 IC95%: 1.16-12.12) (Tabla 9). Sin embargo, al analizar los pacientes de moderado riesgo de acuerdo a la escala PRISM III, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en mortalidad entre los dos grupos (p=0,42 RR:0,88 IC95%: 0,60-1,30). El grupo de alto riesgo no es comparable porque no se presentaron casos de mortalidad en los pacientes que recibieron noradrenalina sola.

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.

Tabla 9. Mortalidad discriminada según escala PRISM III. *Vasopresina y noradrenalina en infusión en pacientes pediátricos con choque séptico refractario. Bogotá, 2014.*

		Escala PRISM III											
		Bajo riesgo de mortalidad				Riesgo moderado de mortalidad				Alto riesgo de mortalidad			
		Grupo				Grupo				Grupo			
		Noradrenalin a		Vasopresin a + noradrenali na		Noradrenali na		Vasopresin a + noradrenali na		Noradrenali na		Vasopresin a + noradrenali na	
		Recue nto	% de la fila	Rec uent o	% de la fila	Recu ento	% de la fila	Rec uent o	% de la fila	Rec uent o	% de la fila	Rec uent o	% de la fila
M	N	56	75,7 %	18	24,3 %	2	18,2 %	9	81,8 %	0	,0%	0	,0%
e	S	4	40,0 %	6*	60,0 %	8	26,7 %	22* *	73,3 %	0	,0%	4** *	100, 0%

*p=0.019. **p=0.575. *** no estimable

Al realizar el análisis multivariado de las características ó intervenciones que fueron estadísticamente significativos en el bivariado, se encontró que las variables que conservaban asociación estadística de forma independiente con el riesgo de morir fueron: sexo femenino (p<0,001; RR 1.89 IC95% 1.12-3.195), el uso de dosis de noradrenalina mayor de 1 mcg/k/min (p<0.005; RR 2.64 IC95% 1.75-3.98) y la necesidad de uso de inotrópicos (p<0,005; RR 3.8 IC95% 1.34- 10.71) (tabla 10).

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

Tabla 10. Factores de riesgo independiente de mortalidad. *Vasopresina y noradrenalina en infusión en pacientes pediátricos con choque séptico refractario. Bogotá, 2014.*

Variable independiente	RR	IC95%	P
Sexo femenino	1.89	1.12-3.19	<0.001
Dosis de noradrenalina mayor a 1 mcg/k/min	2.64	1.75-3.98	<0.005
Uso de inotrópicos	3.8	1.34-10.71	<0.005

16. DISCUSIÓN

La sepsis constituye unas de las principales causas de morbi - mortalidad en la edad pediátrica y uno de los principales motivos de ingreso a la unidad de cuidado intensivo . Desde los años 80 se han descrito los criterios de sepsis en adultos pero solo hasta el 2004 en el Consenso Internacional se adaptaron estas definiciones a la población pediátrica de acuerdo a los rangos de edad y a las variables fisiológicas de esta población que permitieron elaborar guías de manejo para sepsis severa y choque séptico así como unificar criterios para desarrollar investigaciones en el ámbito pediátrico.

Las catecolaminas han sido los vasopresores de elección utilizados en el shock séptico vasodilatado con resistencias sistémicas caídas para lograr optimizar la presión arterial media y por lo tanto la presión de perfusión tisular de órganos vitales. Lamentablemente muchos pacientes no responden a las catecolaminas y estudios en animales han documentado que en el choque séptico refractario se pueden encontrar niveles bajos de vasopresina. Esta hormona a dosis superiores a sus efectos fisiológicos endocrinos tiene un potente efecto vasopresor al estimular los receptores V1 ubicados e nivel endotelial. Basado en estos principios la vasopresina se usa de manera generalizada en reanimación cardio-cerebro-pulmonar de adultos y como potente vasopresor en pacientes con choque séptico vasodilatado refractario a catecolaminas.

Una de las investigaciones más importantes en este tema ha sido estudio VASST de Russell y cols (8) en donde en 778 pacientes adultos con choque séptico vasodilatado se usó en un grupo vasopresina y en el otro noradrenalina como vasopresor de elección. Al analizar el objetivo primario, no se encontró diferencias estadísticamente significativas en términos de mortalidad a los 28 días ($p=0,26$) ni a los 90 días ($p=0,11$). Tampoco se documentaron efectos secundarios significativos en ninguno de los dos grupos ($p=1.00$) ni mayor estancia hospitalaria ni en la UCI. Lamentablemente no se utilizaron los dos

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

medicamentos de manera simultánea ni se informó una clara mejoría en la resistencia vascular sistémica manifestada por optimización de la presión arterial media (8).

En este estudio de cohorte retrospectiva se evaluó la respuesta en la resistencia vascular sistémica manifestada por mejoría en la presión arterial media (PAM) en pacientes pediátricos con choque séptico refractario a líquidos y en quienes se usó noradrenalina sola ó la asociación vasopresina-noradrenalina con el fin de alcanzar una presión arterial media que garantizará una buena presión de perfusión tisular. Se encontró un incremento estadísticamente significativo de la PAM, que se sostiene hasta 3 horas después de iniciado el medicamento tanto en el grupo de noradrenalina sola ($p < 0,005$) como en grupo de vasopresina-noradrenalina ($p < 0,005$).

En cuidado intensivo pediátrico es una práctica habitual adicionar otro vasopresor cuando la noradrenalina sola no está logrando mejorar la PAM y el paciente persiste hipotenso sobre todo si se está administrando dosis altas. En este sentido se encontró que el adicionar vasopresina a la noradrenalina se lograba mejorar la PAM inicial y sostenerla también las siguientes 3 horas ($p < 0,005$). La dosis promedio de noradrenalina con la cual se decidió adicionar vasopresina en la mayoría de los pacientes de este estudio (67,7%) fue alta (mayor a 1 mcgr/kmin). No hay estudios en niños que hayan utilizado la asociación vasopresina-noradrenalina en choque refractario con estas dosis de noradrenalina. Es importante recalcar que todos los pacientes que tenían una dosis mayor de 0,5 mcgr/k/min de noradrenalina recibían esteroide de suplencia para manejo de falla suprarrenal funcional de acuerdo a nuestra guía de manejo. Esto confirma la hipótesis que la etiología del choque vasodilatado refractario en niños involucra fenómenos no adrenérgicos que implican considerar el uso de otros vasopresores que tengan mecanismos de acción diferente. De hecho, la mayoría de los pacientes respondieron dosis bajas iniciales de vasopresina cuando se decidió asociar (61,3%) a la noradrenalina.

El trabajo de Choong y cols (58) evaluó el efecto de vasopresina en 79 niños con choque vasodilatado usando vasopresina o placebo y su repercusión sobre el estado hemodinámico. La dosis promedio de noradrenalina fue de 0,1 mcgr/k/min y no se encontró mejoría significativa de la PAM al adicionar

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

vasopresina ($p=0,18$). Es posible que esto se explique porque se usó una dosis 10 veces menor de noradrenalina a la utilizada en los pacientes del presente estudio. En este sentido los niños no tenían estrictamente un choque refractario sino solamente un choque vasodilatado que posiblemente podría mejorar con dosis mayores de cualquier catecolamina. El uso de vasopresina en niños en choque refractario asociado a noradrenalina con dosis altas sólo ha sido descrito en este estudio con mejoría significativa y sostenida de la PAM.. En nuestros pacientes se documentó mejoría significativa y sostenida de la PAM al adicionar vasopresina en los niños que no respondían a noradrenalina sola. Esto hace pensar que la respuesta en este grupo de pacientes puede deberse a mecanismos de acción diferentes relacionados con los efectos de la vasopresina y puede ser una línea de investigación interesante para futuros estudios prospectivos en niños que no responden a dosis altas de noradrenalina.

De la misma manera encontramos en este estudio que los pacientes con choque séptico refractario a líquidos tenían una mortalidad global del 34,1% y los que recibieron vasopresina-noradrenalina de manera general una mayor mortalidad comparada con la noradrenalina sola (RR 4,7 IC 95% 1,9-11,15). Sin embargo estos hallazgos deben interpretarse con precaución porque para poder ser analizados debe estandarizarse la severidad de la enfermedad utilizando la escala más aceptada para este fin que es la escala PRISM III.

Al analizar los resultados teniendo en cuenta la severidad de la enfermedad encontramos que en los pacientes de bajo riesgo de fallecer al ingreso (Escala PRISM III menor de 20) el grupo con noradrenalina sola tuvo una menor mortalidad (6%) con respecto al grupo de vasopresina-noradrenalina. ($p<0,005$).

Al analizar la mortalidad en el grupo con moderado riesgo (PRISM III de 20 a 30) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p=0,42$). El estudio de Rusell y cols (8) encontró hallazgos similares de mortalidad como se mencionó anteriormente al tomar el total de pacientes estratificados por severidad. Así mismo Choong y cols(58) no encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,24$) entre vasopresina y placebo en mortalidad. Debemos recalcar que el grupo de pacientes recibían dosis bajas de noradrenalina, luego posiblemente no estaban tan

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

enfermos.

No fue posible realizar análisis en el sub-grupo de alto riesgo de mortalidad porque no tuvimos suficientes pacientes (sólo 4 en el grupo de vasopresina-noradrenalina) y además en el grupo de noradrenalina sola ninguno tuvo una escala de severidad al ingreso de alto riesgo de mortalidad. (PRISM III >30).

Un hallazgo importante en nuestro estudio es que al realizar el análisis multivariado encontramos que el uso de altas dosis de noradrenalina (>1 mcg/k/min) junto con la utilización de otros inotrópicos se asoció a mayor mortalidad ($p < 0,005$). Esto es muy importante porque deberíamos diseñar estudios prospectivos que comparen el inicio más precoz de vasopresina en pacientes con choque hipotensivo refractario a líquidos y catecolaminas y así evaluar si el uso de un medicamento potente vasopresor por efectos no adrenérgicos (vasopresina) puede tener impacto en mejorar PAM, mortalidad, estancia en UCIP y en optimizar la perfusión de órganos terminales como hígado y riñón los cuales son muy sensibles a la hipoxia por hipoperfusión.

De la misma manera en esta investigación no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los grupos al comparar el tiempo de estancia hospitalaria que tuvo una mediana de 23 en el grupo con noradrenalina sola y de 22 en quienes recibieron vasopresina-noradrenalina ($p = 0,96$). Tampoco se encontraron diferencias en el tiempo de estancia en UCIP cuya mediana fue 13 días para noradrenalina sola y de 14 días para el grupo de vasopresina-noradrenalina ($p = 0,79$). El estudio de Choong y cols(58) tuvo una mediana de la estancia en UCIP de 8 días sin que este dato se afectara por el uso de vasopresina frente al placebo. La diferencia de cerca de 6 días de estancia entre nuestro estudio y el de este grupo podría tener varios orígenes como disponibilidad de camas hospitalarias, comorbilidades, dosis promedio más bajas de vasopresores en el grupo de la Dra. Choong (58) con respecto al grupo del presente estudio entre otros.

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

Igualmente cuando en este estudio se evaluó el compromiso de otros órganos como hígado y riñón encontramos que en el grupo de vasopresina-noradrenalina existía mejoría progresiva de las pruebas bioquímicas comparado con el grupo en el que se uso noradrenalina sola ($p < 0,005$). Esto puede ser explicado por fenómenos de optimización de perfusión tisular al mejorar la PAM al adicionar vasopresina a la noradrenalina pero también hay que tener en cuenta estudios de modelos en animales que han demostrado que el uso de la vasopresina mejora la función renal y reduce la apoptosis en el hígado que se suele presentar ante un estado de choque e hipoperfusión tisular(5). Estos hallazgos sobre la función hepática y renal encontrados en el presente estudio no se han evidenciado en otras series.

Limitaciones de este estudio

Las limitaciones de este estudio surgen de su naturaleza retrospectiva. Una de ellas es el poco control del investigador sobre el protocolo de captura de la información y los esquemas de tratamiento utilizados. Adicionalmente se encontraron pocos pacientes con escala de severidad alta de PRISM III. Estos pacientes pueden tener de entrada mayor mortalidad y no se logró evaluar en ellos el impacto de la asociación de vasopresina-noradrenalina de manera objetiva ya que ningún paciente que recibió noradrenalina sola tenía esta severidad de enfermedad como se describió anteriormente.

17. CONCLUSIONES

- El uso de la noradrenalina sola y el de vasopresina-noradrenalina se relacionan con un incremento en la presión arterial media desde su inicio independientemente de la estratificación de severidad de enfermedad al ingreso.
- El uso de vasopresina con noradrenalina mejora la PAM desde su inicio en pacientes que están hipotensos a pesar del uso de dosis moderadas a altas de noradrenalina.
- Al igual que otras series no se encontró mejoría en la mortalidad de pacientes al asociar vasopresina-noradrenalina cuando se analizan los casos de acuerdo a la severidad de la enfermedad.
- El uso de noradrenalina sólo y la asociación de vasopresina-noradrenalina tienen igual comportamiento en términos de estancia hospitalaria y de tiempo de estancia en UCIP.
- Se presentaron menos alteraciones renales y hepáticas en los pacientes que recibieron la asociación vasopresina-noradrenalina.
- Los niños que reciben noradrenalina a dosis superior a 1 mcgr/k/min con ó sin vasopresina tienen 2,6 veces mayor mortalidad que aquellos que reciben menores dosis.

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

- Se necesitan estudios prospectivos que evalúen el impacto de asociar vasopresina a la noradrenalina en pacientes pediátricos con choque séptico refractario a líquidos en términos de mortalidad, mejoría de la PAM, estancia en UCIP. De la misma manera que permitan definir a partir de que dosis de catecolaminas puede ser más efectivo iniciar vasopresina para modificar desenlaces importantes.

18. REFERENCIAS

1. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J and Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:695–701.
2. Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Eng J Med* 2001; 354: 588-595.
3. Holmes CL, Landry DW, Granton JT: Science review: Vasopressin and the cardiovascular system part 2—Clinical physiology. *Crit Care* 2004;8:15–23.
4. Choong K, Nirajan K. Vasopressin in pediatric shock and cardiac arrest. *Pediatric Crit Care Med* 2008;9:4
5. Meyer S, Gortner L, McGuire W, Baghai A, Gottschling S. Vasopressin in catecholamine refractory shock in children. *Anaesthesia* 2008; 63:228-234.
6. Yildizdas D, Yapicioglu H, Celik U, Sertdemir Y, Alhan E. Terlipressin as a rescue therapy for catecholamine-resistant septic shock in children. *Intensive Care Med* 2008;34:511-517.
7. Meyer S, Gottschling S, Baghai A, Wurm D, Gortner L. Arginine vasopressin in catecholamine-refractory septic versus non septic shock in extremely low birth weight infants with acute renal injury. *Crit Care* 2006;10:R71.
8. Russell JA. Vasopressin and septic shock trial (VASST). *N Eng J Med* 2008;358:877-887.

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

9. Rusell JA. Vasopressin in vasodilatory and septic shock. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:383 -391.
10. Lauzier F, Lévy B, Lamarre P, Lesur O. Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2006;32:1782-1789.
11. Rodríguez-Nuñez A, Lopez-Herce J, Gil-Antón J, Hernández A, Rey C. RETSPED Working Group of the Spanish Society of Pediatric Intensive Care. Rescue treatment with terlipressin in children with refractory septic shock: A clinical study. *Crit Care* 2006;10:R20.
12. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2008; 36:296-327.
13. Goldstein B, Giroir B, Randolph A and the Members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:2–8
14. Pediatric Advanced Life Support. Provider Manual. American Heart Association. 2010.
15. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, et al. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:695–701.
16. Watson RS, Carcillo JA. Scope and epidemiology of pediatric sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:S3–5.
17. Landry DW, Oliver JA: The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 2001; 345:588-595
18. Farand P, Harnel M, Lauzier F, et al: Review article: Organ Perfusion / permeability – related effects of norepinephrine and vasopressin in sepsis. *Can J Anesth* 2006; 53; 934-946
19. McNamara PJ: Too much of a good thing? Epinephrine on trial. *J Perinatol* 2005; 25:223-224

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

20. Oliver GS, Shafer EA: On the physiological action of extracts of pituitary body and certain other glandular organs. *J Physiology (Lond)* 1895; 18: 277-279
21. Carcillo JA, Fields AI: Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med* 2002; 30:1365-1378.
22. Choong K, MBBCh, Nirajan K. Vasopressin in pediatric shock and cardiac arrest. *Pediatric CritCareMed* 2008 Vol 9, No.4.
23. Velden RVD: Die Nierenwirkung von Hypophysenextrakten beim Menschen. *Berl Klin Wochenschr* 1913; 50_2083-2086
24. Treshcan TA, Peters J: The vasopressin system: Physiology and clinical strategies. *Anesthesiology* 2006; 105: 599-612
25. Holmes CL, Landry DW, Granton JT: Science review: Vasopressin and the cardiovascular system part 1 – Receptor physiology. *Crit Care* 2003; 29: 427-472.
26. Forrest P; Vasopressin and shock. *Anaesth Intensive Care* 2001; 29: 463-472
27. Dünser MW, Wenzel V, Mayr AJ, et al: Management of vasodilatory shock: defining the role of arginine vasopressin. *Drugs* 2003; 63: 237-256
28. Oliver JA, Landry DW: Endogenous and exogenous vasopressin in shock. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13:376-382.
29. Hirsh A, Majzoub J, Ren C, et al: Contribution of vasopressin to blood pressure regulation during hypovolemic hypotension in humans. *J Appl Physiol* 1993; 75:1984-1988
30. Kasting N, Mazurek M, Martin K: Endotoxin increases vasopressin release independently of known physiological stimuli. *Am J Physiol* 1985; 248: E420-E424.
31. Chikanza I, Petrou P, Chrousos G: perturbations of arginine vasopressin secretion during inflammatory stress: Pathophysiologic implications. *ABB NY AcadSci* 200; 917:825-834

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

32. Gerink M, Gnehm H, Rascher W: Arginine vasopressin and rennin in acutely ill children: Implication for fluid therapy. *Actapaediatr* 1996; 85:550-553
33. Neville K, Verge C, O'Meara M, et al: High antidiuretic hormone levels and hyponatremia in child with gastroenteritis. *Pediatrics* 2005; 116: 1401-1407
34. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, et al: Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 1997; 95: 1122-1125
35. Sharshar T, Blanchard A, paillard M, et al: Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31: 1752-1758.
36. Tsuneyoshi I, Yamada H, Kakihana Y, et al: Hemodynamic and metabolic effects of low dose vasopressin in septic shock. *Crit Care med* 2001; 29:487-493
37. Sharshar T, Carlier R, Blanchard, et al: Depletion of neurohypophyseal content of vasopressin in septic shock. *Crit care Med* 2002; 30:497-500
38. Robin JK, Oliver JA, Landry DW: Vasopressin deficiency in the syndrome of irreversible shock. *J trauma* 2003; 54:S149-S154
39. Ertner C, Bne HG, Morelli A, et al: Methylprednisolone reverses vasopressin hyporesponsiveness in ovine endotoxemia. *Shock* 2007; 27:281-288
40. Choi SJ, Jefferies HE, Wills BC, et al: Vasopressin deficiency in pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4 :s141
41. Carcillo JA, Pollack MM, Ruttimann UE, et al: Sequential physiologic interactions in pediatric cardiogenic and septic shock. *Crit Care Med* 1989; 17:12-16
42. Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, et al: Hemodynamic support in fluid – refractory pediatric septic shock. *Pediatrics* 1998;102:e19
43. Müller B, Morgenthaler N, Stolz D, et al: Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Invest* 2007; 37:145-152

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

44. Morgenthaler N, Müller B, Struck J, et al: Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. *Shock* 2001;28:219-226
45. Voeckel WG, Wenzel V, Lindner KH: Is one drug enough? Arginine vasopressin in pediatric cardiopulmonary resuscitation 2002; 52:157-158
46. Holmes CL, Landry DW, Granton JT: Science review: Vasopressin and the cardiovascular system part 2 – Clinical physiology. *Crit Care* 2004; 8:15-23
47. Argezianno M, Choudhri AF, Oz MC, et al: A prospective randomized trial of arginine vasopressin in the treatment of vasodilatory shock after ventricular assist device placement. *Circulation* 1997; 96: SII286-SII290
48. Mohring J, Glanzer K, Maciel JA, et al: Greatly enhanced pressor response to antidiuretic hormone in patients with impaired cardiovascular reflexes due to idiopathic orthostatic hypotension. *J CardiovascPharmacol* 1980; 2:3677-3376
49. Thiermermann C, Szabo C, Mitchell JA, et al: Vascular hyporeactivity to vasoconstrictor agents and hemodynamic decompensation in hemorrhagic shock is mediated by nitric oxide. *ProcNatlAcadSci*1993;90
50. Bartelstone HJ, Nasmyth PA: Vasopressin potentiation of catecholamine actions in dog, rat and cat aortic strip. *Am J Physiol* 1965; 208:754-762
51. Patel BM, Chittock DR, Russell JA, et al: Beneficial effects of short – term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 2002; 96:576 – 582
52. Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, et al: Effect of vasopressin on sublingual microcirculation in a patient with distributive shock. *Intensive Care Med* 2003; 29:1020-1023
53. Sun Q, Dimopoulos G, Nguyen DN, et al: Low – dose vasopressin in the treatment of septic shock in sheep. *Am J RespirCrit Care Med* 2003; 168:481-486

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

54. Edwards RM, Trizna W, Kinter LB: Renal microvascular effects of vasopressin and vasopressin antagonists. *Abstr. Am J Physiol* 1989; 256:F274-F278
55. Bilezikjian LM, Vale WW: Regulation of ACTH secretion from corticotrophs: The interaction of vasopressin and CRF. *Ann NY AcadSci* 1987; 512:85-96
56. Annane D: Corticosteroids for septic shock. *Crit Care Med* 2001; 29:S117-S120
57. Buijk SE, Bruining HA: Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 1998; 98:187
58. ChoongK,Bohn D: Vasopressin in PediatricVasodilatory Shock - A Multi-center RandomizedControlled Trial. *Am J RespirCrit Care Med* 2009; 180: 632-639
59. Jaramillo-Bustamante JC, Marin-Agudelo A, Fernandez-Laverde M, Bareno-Silva J. Epidemiology of sepsis in pediatric intensive care units: First Colombian Multicenter Study. *Pediatr Crit Care Med* 2012

**EFFECTOS DE LA ASOCIACIÓN VASOPRESINA
-NORADRENALINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON CHOQUE SÉPTICO REFRACTARIO**

**Andrea C. Sepúlveda A., Marsella Salas Z.,
Jaime Fernández S.**

19. ANEXOS

19.1. Método de Recolección de la Muestra