

# Función suprarrenal en niños con sepsis y shock séptico

E. García García<sup>a</sup>, G. Milano Manso<sup>a</sup>, J. P. López Sigüero<sup>b</sup>,  
E. Valls Moreno<sup>c</sup> y C. Calvo Macías<sup>a</sup>

Unidades de <sup>a</sup>Cuidados Intensivos Pediátricos, <sup>b</sup>Endocrinología Pediátrica y <sup>c</sup>Ecografía Pediátrica. Complejo Hospitalario Carlos Haya. Málaga.

(An Esp Pediatr 2001; 54: 439-443)

## Objetivos

Estudiar la función suprarrenal en niños con sepsis y shock séptico asociados a petequias. Establecer la relación entre insuficiencia suprarrenal e imagen ecográfica de hemorragia suprarrenal bilateral masiva y otras variables disponibles precozmente.

## Pacientes y métodos

Estudio prospectivo observacional de 24 pacientes (14 varones) de  $2,9 \pm 2,4$  años ingresados en una unidad de cuidados intensivos pediátricos con sepsis y shock séptico asociados a petequias en un periodo de 1,5 años. El grupo control incluyó 26 niños sanos (13 varones) de  $8,8 \pm 4,2$  años. Se determinaron el cortisol y la hormona corticotropa (ACTH) mediante radioinmunoanálisis (RIA) en plasma y se realizó ecografía de suprarrenales.

## Resultados

Los valores de cortisol y ACTH fueron 243,7 ng/ml y 135,0 pg/ml en el grupo estudiado y 145,4 ng/ml y 21,1 pg/ml en el control ( $p < 0,01$  en ambos). Presentaron insuficiencia suprarrenal 4 pacientes. El grupo de pacientes con insuficiencia frente al grupo con función suprarrenal adecuada se caracterizó por requerir siempre noradrenalina (4/4 frente a 2/20), presentar más frecuentemente exantema necrótico (2/4 frente a 2/20) y hemorragia suprarrenal masiva (2/3 frente a 1/20), cifra inferior de plaquetas (69.500 frente a 212.895/ $\mu$ l), menor actividad de protrombina (19,0 frente a 49,2%), menor fibrinogenemia (51,2 frente a 304,4 mg/dl), mayor puntuación en el sistema PRISM III (11,7 frente a 2,7) y mayor mortalidad (3/4 frente a 1/20).

## Conclusiones

Los niños con sepsis y shock séptico presentan concentraciones plasmáticas de cortisol y ACTH elevadas. Una escasa proporción presenta insuficiencia suprarrenal. La aparición de insuficiencia suprarrenal se relaciona con

presencia de grave afectación hemodinámica, púrpura necrótica, coagulación intravascular diseminada (CID), hemorragia suprarrenal bilateral masiva y alta mortalidad.

## Palabras clave:

Corteza suprarrenal. Insuficiencia suprarrenal. Sepsis. Shock séptico. Niños.

## ADRENAL FUNCTION IN CHILDREN WITH SEPSIS AND SEPTIC SHOCK

### Objectives

To assess adrenal function in children with sepsis and septic shock with petechiae and to investigate the possible relationship between adrenal hypofunction, sonographic diagnosis of massive bilateral adrenal hemorrhage, and other factors available early in this disturbance.

### Patients and methods

Prospective observational study of 24 patients (14 boys, 10 girls), aged  $2.9 \pm 2.4$  years, admitted to the pediatric intensive care unit with sepsis and septic shock with petechiae during a 1.5-year period. The control group included 26 healthy children (13 boys, 13 girls), aged  $8.8 \pm 4.2$  years. Plasma cortisol and adrenocorticotropic hormone (ACTH) were measured by radioimmunoassay and adrenal ultrasonography was performed.

### Results

Plasma cortisol and ACTH levels were 243.7 ng/ml and 135.0 pg/ml in the patient group and 145.4 ng/ml and 21.1 pg/ml in the control group ( $p < 0.01$  in both). Adrenal insufficiency was found in four patients. Children with insufficiency more frequently required noradrenaline than did those with normal adrenal function (4/4 vs 2/20). Necrotic purpura (2/4 vs 2/20), massive adrenal hemorrhage (2/3 vs 1/20), lower platelet count (69.500 vs 212.895/ $\mu$ l),

**Correspondencia:** Dr. E. García García.  
Fray Luis de León, 2, 1.º D izqda. 18004 Granada.  
Correo electrónico: EMIGAGA@santandersupernet.com

Recibido en julio de 2000.  
Aceptado para su publicación en diciembre de 2000.

**lower prothrombin activity (19.0 vs 49.2%), lower fibrinogenemia (51.2 vs 304,4 mg/dl), higher pediatric risk of mortality III (PRISM III) scores (11.7 vs 2.7) and higher mortality rate (3/4 vs 1/20) were found in children with adrenal insufficiency than in those with normal adrenal function.**

**Conclusions**

**Plasma cortisol and ACTH levels were increased in children with sepsis and septic shock. Adrenal insufficiency was uncommon. Adrenal insufficiency was associated with severe hemodynamic failure, necrotic purpura, disseminated intravascular coagulopathy, massive bilateral adrenal hemorrhage and high mortality rate.**

**Key words:**

**Adrenal cortex. Adrenal gland hypofunction. Sepsis. Septic shock. Children.**

**INTRODUCCIÓN**

Debido a la activación fisiológica del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, el cortisol se eleva en situaciones de estrés como la sepsis y el shock séptico, ya que cumple funciones de importancia vital: regulación del proceso inflamatorio, del metabolismo intermediario y diversos efectos sobre la hemodinámica<sup>1-3</sup>. Por otra parte, en el shock séptico asociado a petequias puede producirse una insuficiencia suprarrenal primaria por hemorragia aguda de las glándulas suprarrenales por coagulopatía o, con menos frecuencia, por isquemia u otros mecanismos<sup>4</sup>.

El tratamiento con corticoides de los pacientes sépticos no ha demostrado beneficio<sup>5-9</sup> e incluso podría resultar perjudicial<sup>9,10</sup>. La insuficiencia suprarrenal, por el contrario,

sí constituye una indicación firme de tratamiento hormonal sustitutivo, pero sus signos de sospecha en el contexto de un shock séptico son muy inespecíficos y su diagnóstico basándose en la analítica hormonal muy tardío<sup>4</sup>.

Los objetivos del trabajo fueron estudiar la función suprarrenal en niños con sepsis y shock séptico asociados a petequias y establecer la relación entre insuficiencia suprarrenal e imagen ecográfica de hemorragia suprarrenal bilateral masiva y otras variables disponibles de forma precoz.

**PACIENTES Y MÉTODOS**

Estudio prospectivo observacional de todos los pacientes que cumplieron los criterios de sepsis, sepsis grave o shock séptico asociados a petequias tal y como se definen en la actualidad<sup>11-13</sup> (tabla 1) ingresados en una unidad de cuidados intensivos (UCI) pediátrica entre noviembre de 1998 y abril de 2000. Se excluyeron aquellos con antecedentes de enfermedad suprarrenal, neoplasia o tuberculosis con afectación de esta glándula, tratamiento en los 2 meses previos con corticoides por vía sistémica más de 10 días seguidos, diabetes mellitus tipo I u otra enfermedad autoinmune.

Se incluyeron en el estudio 24 pacientes (14 varones) de edad  $3,2 \pm 2,4$  años (límites, 0,5-9,8 años). Presentaban sepsis 9 niños, sepsis grave, 6 casos y shock séptico, 9 casos. Aunque clínicamente se sospechó la etiología meningocócica en todos los casos, se demostró sólo en 15 (cuatro del tipo B, seis del C y cinco no tipificados) y no se aisló ningún otro germen. El grupo control incluyó 26 niños sanos (13 varones), de  $8,8 \pm 4,2$  años, sin afectación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal diagnosticada previamente o en el momento del estudio. La edad superior de los controles sobre la de los enfermos se aceptó al no existir evidencia de diferencias en la función suprarrenal entre estas edades. Las determinaciones en los controles se realizaron a las 9:00 a.m.

Al ingreso en la UCI, tras un tiempo variable desde el diagnóstico del cuadro séptico según la procedencia del paciente, pero siempre menor de 12 h, se extrajo plasma para determinación de cortisol y hormona corticotropa (ACTH) por radioinmunoanálisis (RIA) y se realizó ecografía de suprarrenales. En función de los valores de estas hormonas se diferenciaron 2 grupos, pacientes con función suprarrenal adecuada (cortisol mayor de 50 ng/ml y ACTH menor de 100 pg/ml) y con insuficiencia suprarrenal franca (cortisol menor de 50 ng/ml y ACTH mayor de 100 pg/ml) o relativa (cortisol mayor de 50 ng/ml y ACTH mayor de 100 pg/ml)<sup>14,15</sup>. La imagen ecográfica de hemorragia suprarrenal bilateral masiva se definió por el aumento de tamaño y la ecogenicidad de ambas glándulas asociados a colección líquida en el espacio perirrenal (fig. 1).

En cada paciente se analizaron los parámetros epidemiológicos (edad y sexo), clínicos (frecuencia cardíaca según la desviación estándar (DE) para la edad, requerimiento de noradrenalina, presencia de meningitis y apa-

**TABLA 1. Conceptos**

<p><b>Sepsis</b>                  Respuesta sistémica a una infección manifestada por al menos dos de las siguientes condiciones:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fiebre &gt; 38 °C y/o hipotermia &lt; 36 °C</li> <li>2. Taquicardia (frecuencia cardíaca &gt; 2 desviaciones estándar [DE] para la edad)</li> <li>3. Taquipnea (frecuencia respiratoria &gt; 2 DE para la edad)</li> <li>4. Leucocitos &gt; 12.000/μl, &lt; 4.000/μl o &gt; 10% de formas inmaduras (cayados)</li> </ol>
<p><b>Sepsis grave</b>                  Sepsis asociada a disfunción de órganos, hipoperfusión o hipotensión (presión arterial sistólica inferior a 2 DE para la edad). La disfunción de órganos y anomalías de perfusión pueden incluir, pero no están limitadas a acidosis láctica, oliguria o una alteración aguda en el estado mental</p>
<p><b>Shock séptico</b>                  Sepsis con hipotensión, a pesar de una adecuada resucitación con líquidos, junto con anomalías de perfusión que pueden incluir, pero no están limitadas a acidosis láctica, oliguria o una alteración del estado mental. Los pacientes que tienen agentes inotrópicos o vasopresores pueden no estar hipotensos en el momento en que las alteraciones de perfusión se ponen de manifiesto</p>

rición de exantema necrótico), analíticos (cifras totales de leucocitos y plaquetas, cifras relativas de eosinófilos, porcentaje de actividad de protrombina, valores de fibrinógeno y de bicarbonato) y evolutivos (puntuación pronóstica según la escala PRISM III<sup>16</sup> y mortalidad). Todas las variables, salvo la mortalidad, se obtuvieron en el momento de la extracción hormonal.

Se obtuvo consentimiento informado de los padres o tutores de los niños enfermos y de los controles.

### Análisis estadístico

Se utilizaron las siguientes pruebas: Kolmogorov-Smirnov para comprobar la normalidad de las variables cuantitativas, test de la t de Student y no paramétricas (U de Mann-Whitney) para comparar variables cuantitativas normales o no, respectivamente,  $\chi^2$  con método exacto de Fisher para comparar variables cualitativas y correlación lineal simple. Las variables cuantitativas se expresaron como  $\bar{X} \pm DE$ . Todas las comparaciones y correlaciones se consideraron significativas con una  $p < 0,05$ .

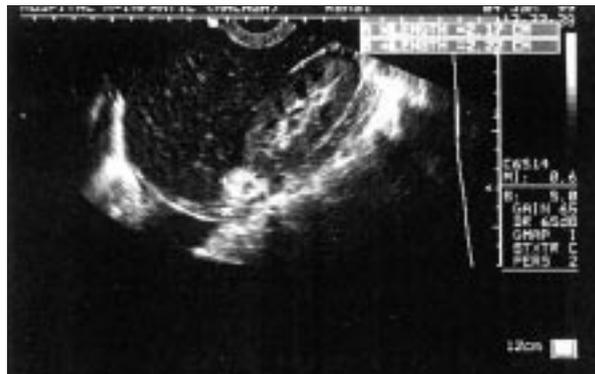
### RESULTADOS

El valor de cortisol plasmático fue  $243,7 \pm 154,7$  ng/ml en el grupo estudiado y  $145,4 \pm 43,9$  ng/ml en el control, mientras que el de ACTH fue  $135,0 \pm 178,0$  pg/ml en el grupo estudiado y  $21,1 \pm 7,4$  pg/ml en el control, diferencias ambas estadísticamente significativas ( $p < 0,01$ ). Los valores de las dos hormonas en cada subgrupo de pacientes (sepsis, sepsis grave, shock séptico) se muestran en la tabla 2, siendo mayores conforme mayor gravedad del subgrupo (diferencias no significativas).

La tabla 3 expresa la correlación lineal simple entre las concentraciones hormonales y otras variables. La elevación de ACTH se correlaciona de forma estadísticamente significativa con el ascenso de frecuencia cardíaca, fibrinógeno y puntuación PRISM III y con el descenso de plaquetas y actividad de protrombina.

Cuatro pacientes, todos con shock séptico, presentaron insuficiencia suprarrenal, aunque en ninguno se sospechó por signos clínicos o bioquímicos típicos. En 2 casos ésta fue franca con valores de cortisol indetectables. Uno de ellos recibió corticoterapia y ambos murieron en las primeras horas de evolución. No se realizó necropsia. Los otros 2 niños presentaron insuficiencia relativa, con valores de cortisol en límites bajos a pesar de ACTH muy elevada. Ambos evolucionaron bien inicialmente, aunque sólo uno de ellos recibió corticoides.

De estos niños con insuficiencia suprarrenal, tres presentaron hemorragia suprarrenal bilateral ecográfica, pero sólo en 2 casos se asociaba a derrame perirrenal bilateral (el cuarto falleció antes de realizar el estudio ecográfico). De los niños con función suprarrenal adecuada, cuatro mostraron signos ecográficos de hemorragia, aunque sólo en un caso con derrame perirrenal bilateral, siendo de rápida evolución, ya que había desaparecido en un control a las 48 h.



**Figura 1.** Glándula suprarrenal aumentada de tamaño e hiperecogénica, junto a colección líquida en el espacio perirrenal por hemorragia masiva.

**TABLA 2. Valores de hormona corticotropa y cortisol**

	Número	Media (DE) ACTH (pg/ml)	Media (DE) cortisol (ng/ml)
Controles	26	21,1 (7,4)	145,4 (43,9)
Pacientes	24	135,0 (178,0)	243,7 (154,7)
Sepsis	9	26,9 (14,4)	212,9 (141,5)
Sepsis grave	6	31,2 (30,7)	253,4 (100,9)
Shock séptico	9	276,9 (197,5)	269,0 (197,1)

ACTH: hormona corticotropa.

**TABLA 3. Relación entre las concentraciones plasmáticas de hormona corticotropa y cortisol y otras variables**

	ACTH	p	Cortisol	p
Frecuencia cardíaca (EDE)	+ 0,41	< 0,05	+ 0,47	< 0,05
Bicarbonato	- 0,13	NS	- 0,37	NS
Leucocitos	- 0,25	NS	+ 0,11	NS
Eosinófilos (%)	+ 0,23	NS	- 0,32	NS
Plaquetas	- 0,56	< 0,01	- 0,38	NS
Activación de protrombina	- 0,61	< 0,01	- 0,44	< 0,05
Fibrinógeno	+ 0,44	< 0,05	+ 0,27	NS
PRISM III	+ 0,62	< 0,01	+ 0,48	< 0,05

ACTH: hormona corticotropa; EDE: escala de desviación estándar; PRISM: escala pediátrica de riesgo de mortalidad; NS: no significativo.

El grupo de pacientes con insuficiencia suprarrenal en relación al grupo con función suprarrenal adecuada (tabla 4) se caracterizó por requerir siempre noradrenalina, presentar con más frecuencia exantema necrótico y hemorragia suprarrenal bilateral masiva, menores cifras de plaquetas, actividad de protrombina y fibrinogenemia, mayores puntuaciones en el PRISM III y mortalidad. No hubo diferencias en el resto de variables comparadas.

### DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos corroboran el ascenso fisiológico de los valores de cortisol en situaciones de estrés,

**TABLA 4. Comparación de variables entre los casos con función suprarrenal adecuada e insuficiencia suprarrenal**

Variable	Función adecuada	Insuficiencia	p
Edad (años)	3,7 (2,4)	2,8 (2,4)	NS
Sexo (varones)	11/20	3/4	NS
Uso de noradrenalina	2/20	4/4	< 0,01
Frecuencia cardíaca (EDE)	2,7 (1,6)	4,1 (0,6)	NS
Bicarbonato (mmol/l)	18,1 (5,5)	17,1 (5,5)	NS
Exantema necrótico	2/20	2/4	< 0,05
Hemorragia suprarrenal masiva	1/20	2/3*	< 0,05
Plaquetas	212.895 (97.442)	69.500 (82.731)	< 0,05
Actividad de protrombina (%)	49,2 (18,9)	19,0 (2,8)	< 0,05
Fibrinógeno (mg/dl)	304,4 (177,4)	51,2 (31,1)	< 0,05
Leucocitos totales	14.527 (8.822)	9.917 (11.037)	NS
Eosinófilos (%)	0,60 (0,59)	1,19 (1,55)	NS
Afectación meníngea	10/20	1/4	NS
Puntuación PRIMIS III	2,7 (3,2)	11,7 (4,2)	< 0,001
Mortalidad	1/20	3/4	< 0,01

Las variables cuantitativas se expresan como media (desviación estándar).

\*En un caso, por la evolución fulminante, no pudo realizarse ecografía de suprarrenales.

EDE: escala de desviación estándar; NS: no significativo, PRIMIS: escala pediátrica de riesgo de mortalidad.

que es bien conocido<sup>1,4,17-21</sup> y se debe al aumento de su producción (tras activación hipotalámico-hipofisaria por las linfocinas), a la disminución de su tasa de extracción plasmática y de su unión a la proteína transportadora<sup>1</sup>. Además de su acción antiinflamatoria y metabólica, esta hormona ejerce diversos efectos sobre aspectos circulatorios de la respuesta al estrés: mantenimiento del tono vascular y de la integridad endotelial, lo cual permite una adecuada permeabilidad vascular y distribución del agua corporal total. También potencia la acción vasoconstrictora e inotrópica de las catecolaminas<sup>1,2</sup>. Los valores de cortisol disminuyen de manera significativa en las primeras 24 h de evolución del cuadro séptico<sup>22</sup>, por lo que en aquellos casos evolucionados (por acudir tardíamente o proceder de otro hospital) podrían haber presentado cortisolemias aún mayores al inicio. En los pacientes trasladados de otros centros las medidas terapéuticas administradas antes de la extracción también condicionan el resultado de ésta.

La insuficiencia suprarrenal, según datos obtenidos en adultos, se detecta en el 16% de los pacientes con sepsis<sup>4</sup>, y aumenta al 23% en los que presentan shock séptico<sup>23</sup>, datos aproximados a los obtenidos en nuestra serie. La incidencia de insuficiencia suprarrenal relativa en el paciente crítico se desconoce<sup>24,25</sup>. No se utilizaron pruebas de estímulo con ACTH para su diagnóstico, ya que en el paciente crítico las suprarrenales se encuentran estimuladas al máximo por la ACTH endógena<sup>2,4</sup>.

En la bibliografía, como parámetros clínicos y analíticos relacionados con la presencia de insuficiencia suprarrenal en el paciente séptico corroborados en nuestra serie se han descrito el fallo hemodinámico refractario<sup>2,22,23</sup>, la coagulación intravascular diseminada (CID) y su expresión clínica, la púrpura necrótica<sup>26</sup> y la mortalidad<sup>4,22</sup>. Una cifra relativa de eosinófilos mayor del 3% de los leucocitos se ha sugerido como signo de insuficiencia suprarrenal<sup>27</sup>, dato que nosotros no hemos demostrado. Tampoco se han encontrado en nuestra serie de niños con insuficiencia suprarrenal síntomas digestivos (vómitos), hipoglucemia, hiponatremia ni hiperpotasemia propugnados por otros autores<sup>2,23,28,29</sup>.

Se ha postulado que el hallazgo ecográfico de hemorragia suprarrenal bilateral puede orientar a la existencia de insuficiencia suprarrenal<sup>30</sup> y se ha recomendado esta exploración de forma habitual en todos los casos de sepsis y shock séptico<sup>31</sup>. En nuestra serie sólo se asocian a insuficiencia las hemorragias masivas, definidas por la presencia de colección líquida en el espacio perirrenal, además de aumento de tamaño y ecogenicidad glandular.

Otro dato orientador hacia la existencia de una insuficiencia suprarrenal es la mejoría clínica tras administración de hidrocortisona<sup>2,25,29,31,33,34</sup>, aspecto que no es posible valorar al contar con un escaso número de pacientes tratados.

En conclusión, es posible afirmar que los niños con sepsis o shock séptico muestran valores plasmáticos de cortisol y ACTH muy elevados, salvo una pequeña proporción que presentan insuficiencia suprarrenal. La aparición de la insuficiencia suprarrenal en estos niños se relaciona con presencia de grave afectación hemodinámica, púrpura necrótica, CID, imagen ecográfica de hemorragia suprarrenal bilateral masiva (con derrame perirrenal) y evolución fatal. Así pues, ante la presencia en un niño con shock séptico de estas manifestaciones, puede sospecharse que está desarrollando una insuficiencia suprarrenal y, mientras no se disponga de diagnóstico de certeza de este proceso, podría iniciarse el tratamiento sustitutivo. Sin embargo, son necesarias investigaciones más amplias para evaluar el beneficio de éste.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Van der Berghe G, De Zegher F, Bouillon R. Acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1827-1834.
2. Lamberts SWJ, Bruining HA, De Jong FH. Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med* 1997; 337: 1285-1292.
3. Besedovsky HO, Del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocr Rev* 1996; 17: 64-102.
4. Aygen B, Inan M, Doganay M, Kelestimir F. Adrenal function in patients with sepsis. *Ex Clin Endocrinol Diabet* 1997; 105: 182-186.
5. The veterans administration systemic sepsis cooperative study group. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality

- in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med* 1987; 317: 659-665.
6. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317: 653-658.
  7. Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH, Pierce M, Gelbard MA, Long WM et al. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock. A prospective, controlled study. *N Engl J Med* 1984; 311: 1137-1143.
  8. Lefering R, Neugebauer EA. Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med* 1995; 23: 1294-1303.
  9. Cronin L, Cook DJ, Carlet J, Heyland DK, King DB, Lansang MA et al. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995; 23: 1430-1439.
  10. Molijn GJ, Spek JJ, Uffelen CJ, Jong FH, Brinkmann AO, Bruining HA et al. Differential adaptation of glucocorticoid sensitivity of peripheral blood mononuclear leukocytes in patients with sepsis or septic shock. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1799-1803.
  11. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-874.
  12. Llorens XS, McCracken GH. Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: current concepts of terminology, pathophysiology and management. *J Pediatr* 1993; 123: 497-508.
  13. Hayden WR. Sepsis terminology in pediatrics. *J Pediatr* 1994; 124: 657-658.
  14. Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 335: 1206-1212.
  15. Grinspoon SK, Biller BMK. Laboratory assessment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 923-931.
  16. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. PRISM III: an updated Pediatric Risk of Mortality score. *Crit Care Med* 1996; 24: 743-752.
  17. Span LF, Hermus AR, Bartelink AK, Hoitsma AJ, Gimbrete JS, Smals AG et al. Adrenocortical function: an indicator of severity of disease and survival in chronic critically ill patients. *Int Care Med* 1992; 18: 93-96.
  18. Wade CE, Lindberg JS, Cockrell JL, Lamiell JM, Hunt MM. Upon-admission adrenal steroidogenesis is adapted to the degree of illness in intensive care unit patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 223-227.
  19. Schein RMH, Sprung CL, Marcial E, Napolitano L, Chernow B. Plasma cortisol levels in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1990; 18: 259-263.
  20. Vadas P, Pruzanski W. Plasma cortisol levels in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1991; 19: 300.
  21. Sibbald WJ, Short A, Cohen MP, Wilson RF. Variations in adrenocortical responsiveness during severe bacterial infections. Unrecognized adrenocortical insufficiency in severe bacterial infections. *Ann Surg* 1977; 186: 29-33.
  22. Riordan FA, Thomson AP, Ratcliffe JM, Sills JA, Diver MJ, Hart A. Admission cortisol and adrenocorticotrophic hormone levels in children with meningococcal disease: evidence of adrenal insufficiency? *Crit Care Med* 1999; 27: 2257-2261.
  23. Soni A, Pepper GM, Wyrwinski PM, Ramirez NE, Simon R, Pina T et al. Adrenal insufficiency occurring during septic shock: incidence, outcome, and relationship to peripheral cytokine levels. *Am J Med* 1995; 98: 266-271.
  24. Hatherill M, Tibby SM, Hilliard T, Turner C, Murdoch IA. Adrenal insufficiency in septic shock. *Arch Dis Child* 1999; 80: 51-55.
  25. Ligtenberg JJM, Van der Werf TS, Tulleken JE, Beentjes JAM, Zijlstra JG. Diagnosis of relative adrenal insufficiency in critically ill patients. *Lancet* 1999; 354: 774-775.
  26. Leclerc F, Delepouille F, Martinot A, Diependaele JF, Houque D, Hue V. Fréquence de hémorragies surrenaliennes au cours des formes fatales de purpura fulminans de l'enfant. Considérations étiopathogéniques et thérapeutiques. *Pédiatrie* 1988; 43: 545-550.
  27. Beshuizen A, Vermes I, Hylkema BS, Haanen C. Relative eosinophilia and functional adrenal insufficiency in critically ill patients. *Lancet* 1999; 353: 1675-1676.
  28. Faber M, Flash H, Frimodt-Moller N, Lindholm J. Hyponatremia and adrenocortical function in patients with severe bacterial infections. *Scan J Infect Dis* 1993; 25: 101-105.
  29. McKee JI, Finlay WEI. Cortisol replacement in severely stressed patients. *Lancet* 1983; 1: 484.
  30. Sarnaik AP, Sanfilippo DJ, Slovis TL. Ultrasound diagnosis of adrenal hemorrhage in meningococemia. *Pediatr Radiol* 1988; 18: 427-428.
  31. Enriquez G, Lucaya J, Dominguez P, Aso C. Sonographic diagnosis of adrenal hemorrhage in patients with fulminant meningococcal septicemia. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 1255-1258.
  32. Baldwin WA, Allo M. Occult hypoadrenalism in critically ill patients. *Arch Surg* 1993; 128: 673-676.
  33. Casado Flores J, Blanco Quirós A. Sepsis meningocócica y shock séptico: medidas eficaces, tratamientos controvertidos. *An Esp Pediatr* 1999; 50: 346-352.
  34. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of glucocorticoids. *Crit Care Med* 1998; 26: 645-650.