

# “Shock Neonatal”.

*Manuel Sánchez Luna, María Luisa Franco*

Servicio de Neonatología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

## DEFINICIÓN

El concepto de shock es fisiológico y se basa en una serie compleja de acontecimientos clínicos que tienen lugar cuando hay un inadecuado o insuficiente transporte de oxígeno ( $O_2$ ) a las células para mantener su consumo de  $O_2$ . Como consecuencia se desarrolla disfunción y muerte celular.

## BASES FISIOPATOLÓGICAS

Si hablamos en términos celulares es importante definir como se realiza y mantiene la respiración celular. La célula necesita un aporte continuado de oxígeno para mantener su actividad metabólica, este aporte es en general en exceso al necesario, en prevención a un déficit puntual. Debido a que el oxígeno no puede almacenarse, la célula no puede reducir su consumo sin que se afecte su actividad metabólica, ya que no existen reservas con las que pueda mantenerla si este defecto en el aporte se produce.

El organismo mantiene, de forma global un sistema muy perfeccionado de transporte de oxígeno que se incrementa en función de ciertas señales metabólicas que las células envían cuando su consumo de oxígeno se ve limitado.

En situación normal este transporte de oxígeno a las células es suficiente para mantener todas las demandas metabólicas, pero en caso de enfermedad un descenso de este transporte pondrá en marcha unos mecanis-

mos de compensación capaces de asegurar que la oxigenación celular se mantenga.

Por ejemplo, debido a que el transporte de oxígeno depende de la cantidad de oxígeno ligado a la hemoglobina y la cantidad de flujo sanguíneo por minuto que los diferentes tejidos reciben, una reducción en el transporte puede ocurrir por un descenso en la concentración de oxígeno en la hemoglobina, por una disminución de la concentración de la hemoglobina o por un descenso del flujo sanguíneo.

A su vez cada uno de estos factores pueden estar motivados por otros muchos, como serán una alteración en la difusión de oxígeno en los pulmones, una alteración en la capacidad de ligar oxígeno por la hemoglobina, un descenso de la volemia, o de la contractilidad cardiaca, etc.

Por lo tanto podemos resumir que:

El objetivo del sistema de transporte de oxígeno es asegurar el consumo celular de oxígeno ( $VO_2$ ).

El transporte de  $O_2$  ( $DO_2$ ) es función de:

- El gasto cardiaco (GC) que a su vez es función de:
  - Volumen sistólico ( $V_s$ ) que depende de:
    - contractilidad
    - precarga
    - postcarga

- Frecuencia cardiaca (FC)
- El Contenido arterial de  $O_2$  ( $CaO_2$ ):
  - Función de cantidad de hemoglobina presente en la sangre
  - Cantidad de  $O_2$  ligado a la Hemoglobina. (Figura 1)

Cada uno de estos factores van a provocar al final, y si no se corrigen un descenso del transporte de oxígeno, pero no se define la situación de shock hasta que las células no tienen limitado su consumo de oxígeno por este descenso en el transporte.

El inicio de mecanismos de compensación para mantener o incrementar un descenso del transporte de oxígeno va a dar lugar a una serie de signos clínicos y síntomas que pueden poner en alerta al clínico cuando se manifiestan. Estos mecanismos de compensación se basan en incrementar la oxigenación de la hemoglobina, mediante un incremento de la ventilación pulmonar con

aumento de la frecuencia respiratoria y de las presiones intratorácicas apareciendo signos de trabajo respiratorio aumentado y polipnea. De la misma manera el gasto cardiaco se incrementa intentando compensar el descenso en el transporte mediante incrementos de la contractilidad miocárdica, la frecuencia cardiaca y en muchas ocasiones la resistencia vascular periférica en un intento de mantener la presión de perfusión.

Es interesante ver como independientemente de la causa desencadenante del cuadro de descenso en el transporte de oxígeno, la puesta en marcha de los mecanismos de compensación es similar en todos los pacientes, pero lo que varía es definitivamente la capacidad que tiene cada paciente de incrementar el transporte de oxígeno.

A esta capacidad se le conoce como “reserva” del paciente y hay que prestar una especial atención en el paciente pediátrico y muy especialmente en el recién nacido y el prematuro.

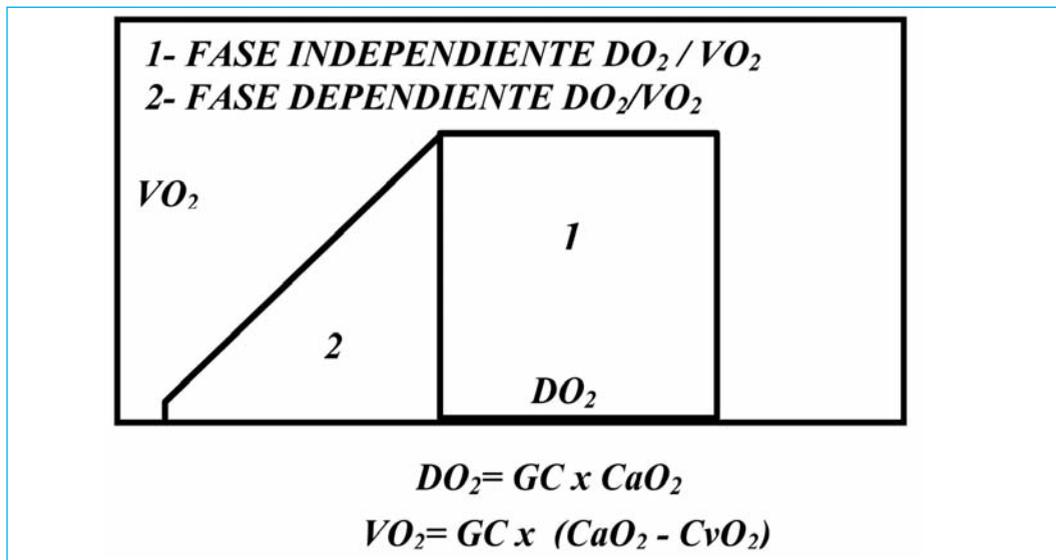


Figura 1.

El recién nacido tiene una reserva muy escasa para compensar espontáneamente un descenso en el transporte de oxígeno que ocurra por cualquier circunstancia, y es debido a su diferente fisiología cardio-respiratoria.

La menor capacidad pulmonar, una menor distensibilidad del pulmón y menor volumen corriente la obligan a mantener una frecuencia respiratoria, normalmente elevada, de 30 a 40 respiraciones por minuto a diferencia de la frecuencia del adulto (10-12 respiraciones por minuto).

La presencia de hemoglobina fetal con una mayor capacidad de transportar oxígeno pero menor capacidad de donarlo a los tejidos, explica como un descenso de su concentración por una anemia aguda pueden desembocar en un descenso importante del contenido de oxígeno en la sangre.

Además el corazón del recién nacido tiene un menor volumen sistólico, junto con una menor capacidad de incrementar su contractilidad y menor compliance, lo que le obliga a mantener una taquicardia fisiológica para compensar

Todo esto explica muy bien como la reserva que tiene el recién nacido para incrementar el transporte de oxígeno está muy limitada, por ello sus mecanismos de compensación son escasos, y debido a la situación fisiológica de taquicardia y respiración normalmente aumentada de frecuencia hace también difícil detectarlo en los momentos iniciales.

En resumen, las características propias del recién nacido hacen que sea difícil mantener mecanismos de compensación efectivos para prevenir el estado de shock.

Pero no debemos olvidar un hecho específico que define al recién nacido como es la transición de la vida prenatal a postnatal, en

estos momentos es cuando la labilidad hemodinámica y respiratoria es mayor. Es necesario que esta adaptación ocurra fácilmente sin que ningún factor pueda limitarla. La respiración postnatal con el establecimiento de los volúmenes pulmonares gaseosos, la transición de la circulación fetal a neonatal y el descenso rápido de la resistencia vascular pulmonar son los hechos más remarcables de estos momentos.

En el recién nacido pretérmino es aún más crítico, ya que a estos mismos cambios se unen la inmadurez de los diferentes sistemas que pueden hacer fracasar con más facilidad el establecimiento de los mecanismos de compensación antes señalados.

Cuando los mecanismos de compensación para mantener el transporte de oxígeno fracasan porque su descenso es tal que el consumo de las células de oxígeno disminuye, ocurre el cuadro de shock.

En este momento, un descenso mayor del transporte de oxígeno conducirá a un descenso del consumo y muerte celular.

Es muy importante reconocer por lo tanto la fase previa del shock, cuando el transporte, aun habiendo disminuido, mantiene suficientemente el consumo de oxígeno, porque es en este momento cuando las maniobras terapéuticas tienen una repercusión directa en prevenir el daño celular.

Por lo tanto en términos de fisiología celular podemos decir que:

- En condiciones normales, el consumo celular de  $O_2$  no depende de los cambios en el transporte de  $O_2$ , debido a que el  $O_2$  transportado es muy superior al consumido.

- Este  $O_2$  transportado puede descender en un rango amplio sin que el consumo por las células quede limitado.
- Cuando este descenso es suficientemente significativo se inician mecanismos de compensación para evitar que el consumo quede limitado.
- Estos mecanismos se basan en el incremento de la extracción de  $O_2$  por los tejidos; cuando ésta extracción no se puede incrementar más, los descensos posteriores del transporte limitan el consumo de  $O_2$  por las células, en este momento se afecta la producción de energía al verse limitada la cadena respiratoria mitocondrial, iniciándose la producción de energía por mecanismos menos rentables, que elevan la concentración de fósforo inorgánico celular, hidrogeniones y ácido láctico. Un descenso aún mayor de la concentración de  $O_2$  intracelular inducirá daño celular irreversible y muerte celular.

En términos de biología celular podemos definir:

- Situación de **Disoxia** a:

Nivel de  $O_2$  limitante de la actividad citocrómica. Existen diferentes niveles de adaptación celular hasta llegar a disoxia. Es difícil de conocer clínicamente y no existe uniformidad de  $O_2$  crítico en todos los tejidos.

- Se conoce como **Hipoxia Celular Adaptativa** a la situación de adaptación celular previa a la aparición de daño celular por limitación del consumo de  $O_2$  celular y se caracteriza por:
  - $PO_2$  intracelular inferior a la normal en ausencia de estrés, pero suficiente para mantener flujo de  $O_2$  y ATP mediante adaptación metabólica.

Aún cuando desde el punto de vista de fisiología celular este proceso es fácilmente entendible, en la práctica nos enfrentamos con pacientes en estado previo o de shock en los que reconocer estos mecanismos es complejo, y más aún en recién nacidos o prematuros como se ha explicado previamente.

Por ello la observación clínica es fundamental para reconocer cuando está ocurriendo ya esta compensación y prevenir un daño celular irreversible.

## FASES DEL ESTADO DE SHOCK

Se pueden definir fisiopatológicamente diferentes fases en el desarrollo del estado de shock:

- Fase independiente: Se define como la fase durante la que el consumo celular de  $O_2$  no está limitada por el transporte. En ella los descensos del transporte de  $O_2$  se traducen en incrementos de la extracción periférica de oxígeno para compensar este descenso en el transporte. La manifestación es un descenso en la saturación que regresa al corazón derecho, referida como un descenso de la saturación venosa mixta, algo difícilmente medible en el recién nacido pero extrapolable en muchas ocasiones a los valores obtenidos en la medición de la saturación de oxígeno en la aurícula derecha.
- Fase dependiente: Cuando se alcanza el límite en la extracción de  $O_2$ , los descensos del transporte no se acompañan ya de descensos de la saturación venosa mixta. En esta fase el consumo de  $O_2$  depende del  $O_2$  del transporte de forma lineal y se la conoce como fase dependiente. El valor de transporte de  $O_2$  que separa ambas fases es conocido como punto crítico de transporte de  $O_2$ . (Figura 2)

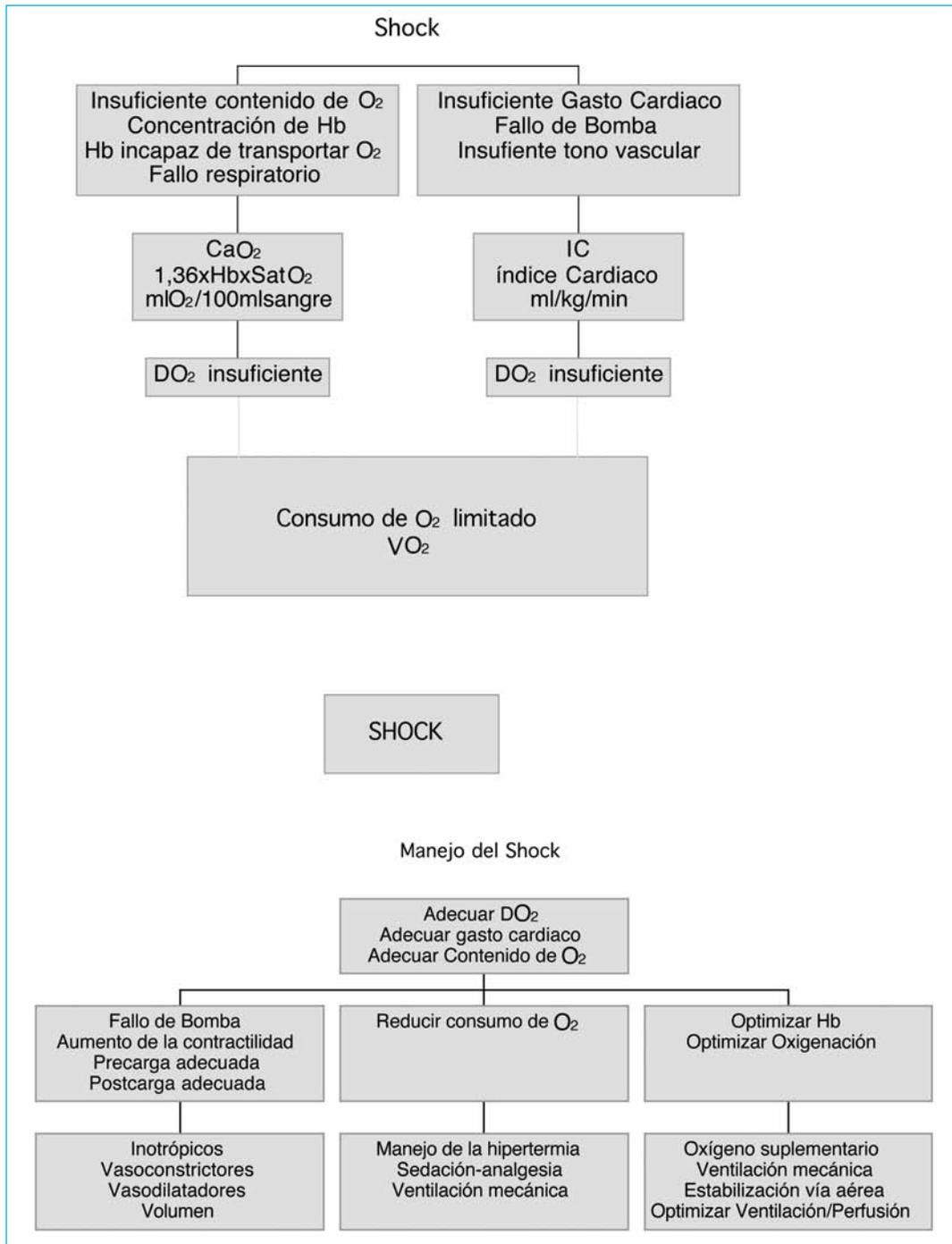


Figura 2.

## CLASIFICACIÓN DEL SHOCK

Clásicamente el Shock es útil clasificarlo según el mecanismo desencadenante:

- Hipovolémico: asfixia perinatal, abrupción de placenta, prolapso de cordón umbilical, deshidratación...
- Distributivo: sepsis
- Cardiogénico: asfixia perinatal, cardiopatías congénitas, postoperatorio de cardiopatías congénitas...
- Disociativo: metahemoglobinemia, anemia severa.

## FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL SHOCK NEONATAL

Patología perinatal causante de hipovolemia aguda o acidosis por hipoperfusión:

- Patología funicular, patología placentaria, hemorragia fetal o neonatal, enfermedades maternas, infección intrauterina.

Patología causante de anemia:

- Enfermedad hemolítica perinatal (isoimmunización anti-D)

Patología postnatal:

- Patología respiratoria aguda neonatal, cardiopatías congénitas, sepsis neonatal, arritmias neonatales.

## CLÍNICA (Esquema 1)

Los síntomas clínicos más frecuentes son en el recién nacido el decaimiento, manifestado generalmente por el rechazo a la alimentación, escasa expresividad, llanto irregular, pero en general con muy poca expresividad. Son los signos clínicos los más llamativos,

como la mala perfusión periférica, mal control térmico, mala oxigenación de piel y mucosas, aumento de la frecuencia respiratoria, quejido, taquicardia, disminución de la diuresis y pulso débil. La tendencia al sueño letárgico puede ser muy llamativa, pero en ocasiones los signos pueden ser poco expresivos hasta que el grado de deterioro es muy manifiesto.

Habitualmente el shock se establece progresivamente, aunque en el recién nacido puede no ser evidente hasta fases tardías. Cuando estas fases son evidentes suelen estar definidas por:

- 1- Fase de compensación
- 2- Fase de descompensación
- 3- Fase irreversible.

1- *En la fase de compensación* la clínica y los signos clínicos se deben a la presencia de los mecanismos de compensación por el descenso del transporte de oxígeno. En la monitorización es evidente en este momento un incremento de la frecuencia cardíaca, la tensión arterial suele estar mantenida aún cuando son evidentes signos de mala perfusión periférica que en el recién nacido son habituales como la frialdad de extremidades, el relleno capilar lento y el gradiente térmico con cianosis periférica. En este momento la medición de la saturación de oxígeno en la sangre venosa mixta (obtenida de una muestra de la arteria pulmonar) mostrará un descenso (<75-70%) debido a un incremento en la extracción celular de oxígeno para compensar el descenso en el transporte. Esta medición invasiva y complicada en el recién nacido puede sustituirse por muestras obtenidas en la aurícula derecha (idealmente procedente de cava superior a la entrada de la aurícula o en su defecto de la cava inferior a la entrada en la

**Signos clínicos de Shock**

**1-Inicio de mecanismos de Compensación:**

Mantenimiento del transporte de O<sub>2</sub>:

    Compensación descenso gasto cardiaco:

        Aumento de la frecuencia cardiaca

Mantenimiento de la tensión arterial:

    Aumento de las resistencias vasculares sistémicas

Incremento de la ventilación alveolar

    Taquipnea

Incremento de la presión alveolar al final de la espiración

    Quejido

Aumento de la extracción periférica de O<sub>2</sub>

    Descenso de la SvO<sub>2</sub>

**2-Shock instaurado:**

Compensación acidosis metabólica

    Taquipnea

Bajo gasto sistémico

    Oliguria

    Hipotensión

    Descenso nivel de conciencia

Máxima extracción periférica de O<sub>2</sub>

    Mínima SvO<sub>2</sub>

    DO<sub>2</sub> crítico

**3-Muerte celular:**

Fracaso multiorgánico

**Transporte de Oxígeno ( DO<sub>2</sub> ) = Índice Cardiaco (IC) x Contenido Arterial de Oxígeno.**

$$CaO_2 = Hb \times SatO_2 \times 1,36 + 0,0031 \times PaO_2$$

**Consumo de Oxígeno ( VO<sub>2</sub> ) = IC x Diferencia en el contenido Arterio-Venoso de O<sub>2</sub>.**

**Extracción de Oxígeno (Ext O<sub>2</sub>) = VO<sub>2</sub> / DO<sub>2</sub>.       $\longrightarrow$        $CaO_2 - CvO_2 / CaO_2$**

Esquema 1.

aurícula). Estos datos son importantes conocerlos para analizar la evolución del paciente y la respuesta al tratamiento.

*2- Fase de descompensación:* En esta fase son evidentes los signos de hipoxia celular. Los mecanismos de compensación no son capaces de mantener la oxigenación celular y el shock es evidente. En el recién nacido es difícil diferenciar claramente ambas fases, y la menor reserva hace que se precipite de forma abrupta. Al igual que en el lactante mayor y el adulto es habitual la aparición de signos de bajo gasto como descenso en la diuresis, elevación del lactato sérico arterial y la aparición de acidosis.

El descenso de la saturación de la sangre venosa mixta o de la aurícula derecha suele ser muy importante.

En esta fase la tensión arterial puede estar mantenida o no en función de la causa desencadenante y el grado de deterioro. El recién nacido puede mantener la presión de perfusión a base de aumentar la resistencia vascular sistémica, también es habitual que la resistencia vascular pulmonar se eleve, sobre todo si la causa es una infección.

*3- La fase irreversible* viene definida por la imposibilidad de recuperar la función celular aún tras adecuar de nuevo el transporte de oxígeno.

Dentro de la exploración física general es importante recordar que en el recién nacido la forma de presentación y la edad del debut pueden ser claves.

La exploración debe de ser muy enfocada en el diagnóstico diferencial para lo que la presencia de soplos cardiacos, hepatomegalia y la ausencia de pulsos periféricos puede orientar rápidamente al origen cardiaco.

En el recién nacido este debe de ser el primer diagnóstico a descartar ya que junto con la infección son las causas más frecuen-

tes y la instauración de un tratamiento específico puede salvar la vida del paciente.

Los antecedentes del parto y la coloración de la piel y las mucosas ayudan a orientar el diagnóstico de patología de asfixia perinatal. El deterioro neurológico agudo, ayuda en el diagnóstico de las lesiones cerebrales progresivas.

En todos los casos los síntomas y signos clínicos son una combinación, a veces compleja de los derivados de la causa desencadenante del shock, de la puesta en marcha de los mecanismos de compensación y de los derivados del daño celular.

*En resumen, los signos y síntomas clínicos son:*

1- Derivados de la presencia de mecanismos de compensación para mantener el transporte de O<sub>2</sub>

- Aumento del trabajo respiratorio
  - Aumento de la resistencia friccional tisular y de la vía aérea.
- Quejido (autoPEEP)
  - Intento de incrementar la presión media en la vía aérea, el volumen residual funcional y la relación ventilación/perfusión.
- Polipnea
  - Aumento del volumen minuto, compensación de acidosis metabólica y/o hipoxemia.
- Taquicardia
  - Incremento del gasto cardiaco
- Vasoconstricción sistémica
  - Mantenimiento de la presión de perfusión tisular
  - Frialdad, relleno vascular lento, gradiente térmico

## 2- Derivados de la presencia de Shock

- Acidosis metabólica
- Elevación del lactato sérico
- Oliguria
- Hipotensión arterial

## TRATAMIENTO

- El tratamiento debe de individualizarse según la causa desencadenante, y la situación en la que se encuentra el paciente cuando se diagnostica o sospecha.

Es importante por lo tanto hacerse una serie de preguntas antes de iniciar cualquier tipo de tratamiento, todas ellas en base a descartar, según los antecedentes y la exploración clínica si estamos ante una cardiopatía dependiente de la persistencia del conducto arterioso o no. Si estamos en una fase de compensación o ya existe fracaso de los mecanismos de compensación, y finalmente si la situación es de shock irreversible o no.

- La monitorización es básica y debe de ser lo mas completa posible incluyendo datos hemodinámicos, como la tensión arterial en registro continuo, idealmente invasiva, las presiones de llenado del ventrículo derecho mediante un catéter en aurícula derecha o vena cava inferior. La medición de la temperatura es importante, pero quizás más disponer de la medición continua de la diuresis mediante sondaje vesical.

La gasometría arterial y venosa de aurícula derecha así como la medición del lactato sérico es mandataria.

La combinación de la medición del lactato sérico, la saturación de la sangre venosa en aurícula derecha y la diuresis son la forma más segura de obtener información del gas-

to cardiaco y de la respuesta a los procedimientos terapéuticos.

Tras el enfoque diagnóstico y la monitorización correcta, en la mayoría de los casos el tratamiento se basa en optimizar el transporte de oxígeno a los tejidos en la mejor medida posible.

Para ello conviene recordar que en el recién nacido los mecanismos de compensación son escasos y el margen de los mismos es escaso, por ello independientemente del tratamiento etiológico, se ha de intentar normalizar al máximo la concentración de hemoglobina y el contenido de oxígeno de esta.

Posteriormente la mejoría o normalización, o en casos como sepsis incrementar por encima de lo normal el gasto cardiaco es el objetivo del tratamiento médico. La normalización de la volemia, el soporte inotrópico o vasodilatador según los casos son las herramientas para el manejo del gasto cardiaco.

### 1.- Optimización del transporte de O<sub>2</sub>: (Tabla 1)

1.1- Suficiente concentración de hemoglobina (hematocrito > 40%)

1.2- Mantenimiento o incremento del Gasto Cardiaco:

- Volemia
  - Expansión volumen
    - Cristaloides
    - Sangre o derivados, según hemoglobina y coagulación.
  - Monitorización Presión Venosa Central
- Descenso de postcarga si resistencias vasculares sistémicas y pulmonares excesivas

Tabla I. Fármacos más empleados en el manejo del Shock en el Recién Nacido

	Fármaco	Vía de administración	Dosis
Expansores de Volemia	Salino Fisiológico	IV	10 ml/kg
	Sangre de cordón		
	Concentrado de Hematíes		
	Plasma		
Inotrópicos	Dopamina	IV	2-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
	Dobutamina	IV	2-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
	Adrenalina	IV	0,05 - 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
	Noradrenalina	IV	0,05 - 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
Vasodilatadores	Nitroprusiato	IV	0,3 -10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
Inhibidores de la fosfodiesterasa III	Milrinona	IV	0,25 - 0,75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

- Dobutamina, Milrinona, Nitroprusiato
- Oxigenación alveolar correcta, evitar acidosis respiratoria, Óxido Nítrico inhalado.
- Incremento inotropismo
  - Dopamina, Dobutamina, Adrenalina, Noradrenalina, Milrinona
- Asegurar suficiente frecuencia cardiaca
  - Dopamina, Adrenalina.
- 2.- Mantenimiento de la tensión arterial:
  - Volemia e inotropismo
    - Expansión volumen según PVC, Dopamina, Dobutamina, Adrenalina
  - Efecto vasoconstricción periférica
  - Dopamina, Adrenalina, Noradrenalina.

En algunos casos de hipotensión con ausencia de respuesta al tratamiento presor y muy especialmente en recién nacidos de muy bajo peso al nacer, es posible que exista cierta insuficiencia adrenal, por lo que puede ser útil asociar tratamiento con corticoides, aún cuando no hay suficiente evidencia científica para su recomendación. Igualmente en recién nacidos de muy bajo peso sigue siendo complejo cual debe de ser el objetivo en el soporte hemodinámico, ya que la dificultad en la monitorización más invasiva dificulta la toma de decisiones. Es probable que la respuesta a las drogas de soporte hemodinámico sea diferente que en el recién nacido a término

Es necesario insistir que en muchas ocasiones sólo estamos actuando modificando los mecanismos de compensación del shock y los cambios en la monitorización y la exploración clínica no tienen una clara repercusión

sobre el pronóstico final. Por lo que el tratamiento etiológico es básico, más en el recién nacido en el que un retraso en el inicio del mismo ante cardiopatías congénitas, shock hemorrágico etc, puede ser irreversible.

## BASES DEL TRATAMIENTO GENERAL DEL SHOCK

Expansión con líquidos. La recuperación del paciente en shock con líquidos es la base del tratamiento del shock hipovolémico y séptico. Las expansiones deberían hacerse con monitorización de la presión arterial y de la presión venosa central. Las administraciones de solución salina isotónica o derivados de la sangre según los casos deben de ser cuidadosas y no sobrepasar los 20 – 25 ml/kg en bolos a administrar en 20-30 minutos.

En el shock séptico es igualmente importante evitar los balances muy positivos de líquidos por lo que es necesario en ocasiones asociar a la administración de volumen de líquidos la extracción extrarrenal de los mismos para evitar terceros espacios y edema tisular.

El agente inotrópico por excelencia en el shock de cualquier etiología es la dopamina. El empleo de dobutamina o Milrinona se reserva más para shock cardiogénico o shock con resistencias altas estando la volemia normalizada. La norepinefrina se emplea cada vez con más frecuencia cuando al efecto inotrópico se necesita un efecto presor periférico, reservándose la combinación de epinefrina con un vasodilatador como nitroprusiato para shock cardiogénico de bajo gasto con disfunción ventricular.

Independientemente de la causa del shock es habitual que exista siempre cierto grado de disfunción cardiaca por lo que el soporte inotrópico suele ser imprescindible.

La vía aérea debe de estar garantizada en todo shock, y será la situación clínica del paciente la que recomendará el tipo de soporte respiratorio necesario.

El recién nacido es especialmente sensible a presentar daño neurológico, renal, hepático y metabólico, por lo que en el manejo general de estos pacientes ha de tenerse una vigilancia muy especial en su evolución y la aparición de secuelas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Faix RG, Pryce CJ: Shock and hypotension. *Neonatal Emergencies* 1991; 371-386
2. Seri I. Circulatory support of the sick preterm infant. *Semin Neonatol* 2001;6:85-95
3. Seri I, Evans J: Controversies in the diagnosis and management of hypotension in the newborn infant. *Curr Opin Pediatr* 2001;13:116-23
4. Carcillo JA, Fields AL, American College of Critical Care Medicine Task Force Committee Members. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Critical Care Med* 2002;30:1365-78.
5. Seri I. Inotrope, lusitrope, and pressor use in neonates. *J Perinatol.* 2005;25 Suppl 2:S28-30.
6. Seri I, Noori S. Diagnosis and treatment of neonatal hypotension outside the transitional period. *Early Hum Dev.* 2005;81:405-11
7. Caille V, Squara P Oxygen uptake-to-delivery relationship: a way to assess adequate flow. *Crit Care.* 2006;10 Suppl 3:S4.
8. Valverde E, Pellicer A, Madero R, Elorza D, Quero J, Cabañas F. Dopamine versus epinephrine for cardiovascular support in low

birth weight infants: analysis of systemic effects and neonatal clinical outcomes. *Pediatrics*. 2006;117:e1213-22.

9. Masumoto K, Kusuda S, Aoyagi H, Tamura Y, Obonai T, Yamasaki C, Sakuma I, Uchiyama

A, Nishida H, Oda S, Fukumura K, Tagawa N, Kobayashi Y. Comparison of serum cortisol concentrations in preterm infants with or without late-onset circulatory collapse due to adrenal insufficiency of prematurity. *Pediatr Res*. 2008;63:686-90.