

11224  
2es.  
11

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**División de Estudios Superiores  
Facultad de Medicina**



*R. S. Martínez*

**CHOQUE SEPTICO**

*[Signature]*

**T E S I S**  
**QUE PRESENTA**  
**ROBERTO LUIS MAXWELL MARTINEZ**  
**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN**  
**MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO**

**Jefe del Curso y Director de Tesis**  
**DR. MARIO SANCHEZ G.**

**México, D. F.**

**TESIS CON  
VALIA DE PREMIO**

**Febrero 1985**



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

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

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

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

## INDICE

1.- Introduccion	1
2.- Material y metodos	4
3.- Resultados	6
4.- Discusion	
incidencia	12
bacteriologia	12
mortalidad	13
fisiopatologia	14
patron hemodinamico	17
clasificacion	19
mediadores	20
alteraciones metabolicas	21
curso	24
evolucion	24
cuadro clinico	25
monitorizacion	26
laboratorio	27
tratamiento	
liquidos	29
manejo respiratorio	31
antibioticos	32

esteroides	34
drogas vasoactivas	35
nutricion	36
naloxona	38
balon de contrapulsacion	38
complicaciones	
insuficiencia respiratoria	39
sangrado de tubo digestivo	40
alteraciones en la coagulacion	40
insuficiencia renal	41
otras	42

#### 5.- Bibliografia.

## INTRODUCCION

El choque septico es una entidad frecuente secundaria a sepsis en una gran variedad de especialidades de la medicina (cirugia, medicina interna, obstetricia, pediatria, etc.). El choque septico es una complicacion muy seria de intervenciones medicas o quirurgicas por lo que es muy importante que las características clinicas y hemodinamicas de este sean conocidas por todos los medicos que potencialmente manejan enfermos en estado critico.

La presencia de estado de choque y su asociacion con una infeccion fue descrita por primera vez por Laennec en 1831 (65). Despues, a finales del siglo XIX, Boise, Romberg y colaboradores entre otros reconocieron las características que hacian al choque septico diferente del hipovolemico. Con el desarrollo de la microbiologia, de la inmunologia, de la fisiologia, etc., se reconoce ahora que el choque septico se puede presentar asociado a infecciones producidas por una gran variedad de bacterias entre las que se encuentran: gram negativas, gram positivas, espiroquetas, virus, riketsias, parasitos y hongos (65).

Los bacilos gram negativos que antes de la era de los antibioticos eran una causa muy rara de choque septico son ahora los agentes etiologicos mas frecuentemente reportados. El aumento de su incidencia, asi como sus características clinicas, factores del huesped, etc. han sido descritos (70) y es una de las principales causas de mortalidad en pacientes portadores de una infeccion en los E. U. A. (78). A pesar de

que es difícil documentar su incidencia precisa, se ha calculado que el choque séptico por bacterias gram negativas complica a cerca del 40% de los casos de bacteremia, y su mortalidad oscila entre el 50-90%. Por tanto, en los E. U. A. esta entidad produce entre 20,000 y 60,000 muertes por año, tomando en cuenta solo las bacterias gram negativas; aunque si se tomara en cuenta el total de los organismos capaces de provocar choque séptico, estas cifras aumentarían.

Inovaciones recientes en la práctica diaria, tanto de productos comerciales o derivados de investigaciones, han aumentado la incidencia de sepsis y choque séptico secundario. La quimioterapia agresiva, los corticoesteroides, el tratamiento inmunosupresor para el trasplante de órganos o de entidades patológicas especiales como la miastenia gravis o problemas inflamatorios, el aumento en la sobrevivencia de pacientes como los coronarios, portadores de cáncer o los diabéticos y la utilización de instrumentos médicos invasores como catéteres arteriales, intravenosos o urinarios, equipo de inhaloterapia, prótesis, etc., todos han contribuido para la facilitación del paso de bacterias al torrente sanguíneo. Algunos autores piensan que el abuso en la prescripción de antibióticos, que ciertamente ha cambiado la flora de las Unidades de Terapia Intensiva, también es un factor que puede explicar el aumento en la incidencia de choque séptico. Se ha calculado que la frecuencia de bacteremia por gram negativas ha aumentado diez veces en las últimas dos décadas (45).

A pesar de su reconocimiento como un entidad nosológica en 1951 (39), la mortalidad del 50%, no se ha podido disminuir a pesar del tratamiento con antibióticos nuevos, manejo hemodinámico y soporte

nutricional. En la ultima decada conforme se han entendido mejor las alteraciones fisiologicas, se ha modificado el esquema de liquidos a utilizar y se ha reconocido la utilidad de otro tipo de drogas aparte de los antibioticos y liquidos (vasopresores, esteroides) como drogas importantes en su tratamiento.

Recientemente se le ha dado importancia al aspecto metabolico del estado de choque septico. Cada dia se conoce mas sobre las alteraciones del metabolismo de proteinas, grasas, carbohidratos, minerales y vitaminas en esta entidad. Incluso se han tratado de explicar las alteraciones encontradas en funcion de un sustrato metabolico alterado, sin embargo todavia hay mucho que investigar en este aspecto.

Existen reportes en los que se ha establecido la eficacia de los antibioticos para su tratamiento, sin embargo muchos aspectos fisiopatologicos del mismo quedan aun sin comprenderse con claridad. Es de esperarse que desde su reconocimiento en 1951, con todos los avances conocidos, la frecuencia y su mortalidad debieron haber disminuido, sin embargo no es asi, lo que claramente enfatiza la necesidad de tener mejores

metodos de prevencion y tratamiento. Sin embargo para realizar esto es imprescindible la identificacion de los factores involucrados en la patogenesis, curso y resultado. Se ha reportado que con excepcion de la resistencia a antibioticos, los factores bacterianos tienen un papel pequeno en el curso y evolucion del paciente, y que mas bien las bacterias tienen un papel de "oportunistas".

Para poder ofrecer mejores perspectivas a los pacientes hay que conocer la magnitud del problema en nuestro Departamento de Terapia Intensiva,

su demografía, los factores predisponentes mas frecuentes, su mortalidad y cuales son los agentes involucrados comunes. Recientemente se ha escrito mucho sobre la forma de predecir la evolucion de los pacientes. Para esto se han llevado acabo estudios de diferente indole incluidos los clinicos, hemodinamicos, y metabolicos. Con este antecedente decidimos investigar si existe algun hallazgo o conjunto de signos que pudiera estar relacionado con el pronostico del paciente.

#### MATERIAL y METODOS.

Se realizo un analisis retrospectivo de todas las admisiones a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital A.B.C. en un periodo de cuatro anos (enero de 1981 a diciembre de 1984). De estas se seleccionaron los pacientes que en alguna etapa de su internamiento motivaron la sospecha de estar choque septico. En estos se analizaron los siguientes datos:

1) sexo, edad y evento que los llevo al estado de choque; y se dividieron por grupos:

a) pacientes quirurgicos: tubo digestivo: vesicula y vias biliares, ginecobutetricia, vias urinarias y varios.

b) pacientes no quirurgicos: neumologicos y cardiologicos.

2) Si presentaron: hipotension T/A <90/60

taquicardia > 100x'

acidosis metabolica pH <7.35

fiebre >38 GC

oliguria <30 cc/hr

hipoxemia <60 mmHg

- 3) Si presentaron cambios radiologicos hasta 24 horas despues del evento hipotensivo.
- 4) Si se les practicaron cultivos, que tipo de cultivos, y tipo de bacterias encontradas.

A la evaluacion de los signos clinicos y radiologicos se les practico prueba de sensibilidad y especificidad para ver si tenian relacion con la mortalidad de los pacientes en forma uni y multifactorial. Se sumo la sensibilidad y la especificidad y se aplico la prueba de chi cuadrada.

Es sabido que para definir a una poblacion como portadora de choque septico, es fundamental (y no mencionado hasta ahora) el comportamiento hemodinamico. Todos nuestros pacientes a quienes se les pudo evaluar en forma invasora con cateter de Swan-Ganz, tuvieron un comportamiento similar, con presiones capilares y resistencias sistemicas bajas y en algunos las presiones pulmonares en limites con un gasto cardiaco elevado. La finalidad de este trabajo es analizar los aspectos clinicos de nuestros pacientes, como sabemos, no en todas las unidades de terapia intensiva en nuestro pais existe el equipo necesario para un monitoreo hemodinamico adecuado, por lo que creemos de gran importancia hacer un analisis de los signos clinicos y tratar de correlacionarlos con la evolucion y el pronostico de nuestros pacientes. El analisis de los parametros hemodinamicos sera motivo de un reporte ulterior.

## RESULTADOS

Se revisaron un total de 1750 expedientes clinicos, de los cuales hubo 45 pacientes que presentaron choque septico, lo que hace que la incidencia de esta entidad en nuestro Departamento sea de 2.8%.

Es dificil comparar este resultado con otros ya que no existen reportes como tal de la incidencia del choque septico en una Unidad de Terapia General o que incluya en su estadistica todas las bacterias.

En funcion de esto se analizo tambien el numero de pacientes catalogados como septicos, encontrandose un total de 137 casos en el mismo periodo de tiempo. Al hacer el analisis se encontro que la incidencia del choque septico en pacientes septicos es de 32.8%. De los 45 pacientes revisados, 24 fueron del sexo masculino (53.8%) y 21 del sexo femenino (46.6%) (p=NS). La edad media para el grupo total fue de 61.3 anos, para los masculinos de 58.2 anos y para los femeninos de 64.8 anos (p=NS).

Se observo que 36 pacientes murieron (80%) y 9 sobrevivieron (20%) (p<0.001).

El analisis de los datos clinicos en el grupo total de pacientes demostro los siguientes resultados:

	N	%
Hipotension arterial	45 ptes	100 %
Taquicardia	38 ptes	84.4%
Ac. metabolica	32 ptes	71.1%

Hipoxemia	32 ptes	71.1%
Oliguria	31 ptes	68.8%
Fiebre	23 ptes	51.1%

Al dividir estos signos por grupos de vivos y muertos encontramos lo siguiente:

signos	vivos		muertos		p
	N	%	N	%	
Hipotension	9	100%	36	100%	NES
Taquicardia	8	89%	30	83%	NES
Ac. metabol.	5	55%	27	75%	NES
Fiebre	5	55%	18	50%	NES
Oliguria	4	44%	27	75%	<0.001
Hipoxemia	4	44%	28	78%	<0.001

Se valoro la sensibilidad (S) y la especificidad (E) sumadas, en ambos grupos, encontrando los siguientes resultados:

signos	vivos		muertos		p
	(E=S+E)	(E=S+E)	(E=S+E)	(E=S+E)	
Hipotension	100	100	100	100	NES
Taquicardia	105	95	95	95	NES
Ac. metabol.	81	119	119	119	<0.01

Fiebre	106	94	NES
Oliguria	69	131	<0.001
Hipoxemia	66	134	<0.001

Nos interesa investigar si la combinacion de los otros signos pudiera tener relacion con el pronostico del paciente encontrando lo siguiente:

signos (en vivos y muertos)	p
hipot., ac.met., hipoxemia	<0.001
hipot., hipoxemia	<0.001
hipot., oliguria, hipoxemia	<0.001
hipot., oliguria	<0.001
hipot., taq., ac.met., hipox.	<0.001
hipot, ac. met., olig	<0.005
hipot, ac. met.	<0.005
hipot, taq, ac.met. olig	<0.005
hipot, taq, olig	<0.005
hipot, fiebre, oliguria	<0.005
hipot, taq., olig., hipoxem	<0.005
hipot, taq., olig., ac. met., fiebre, hipoxemia	<0.005
hipot, taq, fiebre, olig	<0.05
hipot, taq, ac. met., fiebre oliguria	<0.05

El resto de las combinaciones no tuvieron diferencia estadísticamente significativa.

Se analizó también el comportamiento radiológico en las primeras 24 horas después del evento, observando lo siguiente: se identificaron cambios radiológicos en 15 pacientes (33.3%), de los que 4 fueron en el grupo de sobrevivientes y 11 en el grupo de fallecidos ( $p=NS$ ).

De los 45 pacientes solo se cultivaron en forma significativa a 27 (60%), 7 sobrevivientes y 19 que murieron. El total de cultivos fue de 62, de los cuales 48 fueron positivos (77.4%) y 14 negativos (22.5%).

Los cultivos se dividieron según el sitio de donde fueron tomados y se agruparon en 4 grupos:

Urológico	17 (27.4%)
Traquea	13 (21.0%)
Hemocultivos	17 (27.4%)
Varios	17 (27.4%)

Las bacterias aisladas por sitios de toma son las siguientes:

Urológico	E. coli	34.8%
	Proteus	15.3%
	Klebsiella	15.3%
	S. epidermidis	7.6%
	Staf. sp	7.6%

Traquea	P. aeruginosa	29.9%
	K. pneumoniae	17.6%
	E. coli	17.6%
	Proteus	11.7%
	S. epidermidis	5.8%
	S. aureus	5.8%
Hemocultivos	E. coli	40.0%
	K. pneumoniae	20.0%
	Micrococcus	20.0%
	Proteus	13.3%
	S. aureus	6.6%
Varios	E. coli	46.6%
	Klebsiella	20.0%
	K. pneumoniae	15.3%
	S. epidermidis	6.6%
	S. marcescens	6.6%
	P. mirabilis	6.6%
	Citrobacter	6.6%

Se encontro que el antecedente de cirugia ocurrio en 31 pacientes (68.8%) , en 14 (31.1% habia antecedentes medicos de relevancia. Entre los procedimientos quirurgicos mas frecuentes encontramos:

vias biliares 23.8%

	tubo digestivo alto	11.9%
	tubo digestivo bajo	7.8%
Ginecologicos:	legrados	100.0%
Vias urinarias:	prostata	4.7%
	ca. renal	2.3%
Varios	isquiorectal	16.6%
	mediastinitis	
	celulitis	
	fasceitis	
	gangrena	

Entre los problemas medicos que pudieron haber desencadenado el cuadro se observo:

Patologia de Vias urinarias	7.1%
Neumonias	19.0%
Endocarditis	2.3%

**DISCUSION**

El choque septico es un sindrome dinamico producido por el paso de bacterias o liberacion de endotoxinas al torrente sanguineo y como cualquier estado de choque, se caracteriza por hipoperfusi6n tisular (2,21,33). La presencia de bacteremia es relativamente frecuente, sin embargo, no todas las bacteremias producen choque septico (21). Se ha reportado que el choque septico complica a la bacteremia en alrededor del 40% de los casos y tiene una mortalidad que oscila entre el 40-90% (2,35,39). La gran mayoria de los casos reportados estan producidos por bacterias gram negativas (33) aunque tambien las gram positivas, rikettsias, y otros lo pueden producir.

En nuestra unidad encontramos una incidencia de 2.8% en un periodo de 4 anos, y aunque no existen reportes de su frecuencia en unidades de terapia intensiva general como la nuestra, creemos que la incidencia no es mayor que en cualquier otro centro hospitalario, dado que observamos que la ocurrencia de choque septico en pacientes con sepsis fue de 32.8%, muy parecida a la reportada en otros centros. Hay que hacer notar que se esta hablando de bacteriologia general, si tomamos en cuenta solo las bacterias gram negativas el % seria ligeramente menor.

Entre los germenos mas frecuentemente reportados se encuentran las enterobacterias y las bacterias oportunistas; como ejemplo *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomona aeruginosa* y *Proteus* entre las principales. (17,21,23). En nuestro trabajo observamos que las

bacterias mas frecuentes en nuestros pacientes son las mismas que las reportadas en la literatura.

Se ha reportado que la mortalidad aumenta de acuerdo a la edad, se dice que es mayor despues de los 40 anos. En nuestro grupo tuvimos una edad media de 61.3 anos. Es mas frecuente en pacientes hospitalizados (21) con alguna otra patologia de base, inmunocomprometidos, diabeticos, pacientes con insuficiencia hepatica (23,33,35), etc. El uso indiscriminado de los antibioticos ha provocado la aparicion de cepas resistentes asi como la sobreinfeccion con germen oportunistas, si a esto agregamos que los pacientes mas infectados, septicos, casi siempre son pacientes graves y que estan en las unidades de terapia intensiva, explica el porque se forman cepas muy resistentes en estas areas de los hospitales que pueden comprometer aun mas a los pacientes que llegan a ellas. La utilizacion de cateteres y humidificadores, constituye un factor importante que tambien aumenta la susceptibilidad a la infeccion del paciente hospitalizado (22,23).

La respuesta del huesped a la infeccion es la misma, independientemente del tipo de bacteria, sin embargo sabiendo que una buena parte del tratamiento esta orientada especificamente al microorganismo causal, el ignorar cual es el que tiene nuestro paciente, ensombrece el pronostico aumentando la mortalida (23,30).

Aparte de la constante busqueda de antibioticos efectivos, se han intensificado los estudios de agentes que pudieran mejorar las defensas de los pacientes infectados. Como es bien sabido todo paciente criticamente enfermo tiene alterada su respuesta inmune, lo que es un factor importante para el desarrollo del choque septico.

Existen reportes en los que se dice que para determinadas alteraciones en el sistema inmune existe un grupo determinado de bacterias que mas facilmente van a infectar al paciente, conociendo esto nosotros podremos anticipar el tratamiento y asi ahorrar tiempo y dar una mejor atencion al enfermo. De la misma manera si conocemos la bacteriologia mas frecuente en nuestro departamento tambien podremos mejorar el servicio y la mortalidad. De aqui la importancia de este estudio, en el que la bacteriologia que se reporta es la misma a la observada en otros centros, lo que nos permite con menos empriso, iniciar un tratamiento precoz con antibioticos adecuados.

La bacteremia es un fenomeno que ocurre con frecuencia y que una persona sana maneja con facilidad, sin embargo en algunas circunstancias puede iniciar una serie de eventos que pueden llevar a la muerte. El estimulo que induce la serie de reacciones no se conoce con exactitud. Se ha descrito la importancia del lipopolisacarido de la pared bacteriana o endotoxina (lipido a) (20), que puede producir dano celular por varios mecanismos, entre los que estan: dano directo, liberacion de enzimas lisosomales de los leucocitos, activacion de la cascada del complemento y lesion tisular por hipoxia.

Se han tratado de explicar muchas de las complicaciones y alteraciones metabolicas del choque septico por hipoxia celular ya sea por que no llega suficiente oxigeno o porque la celula, por el estimulo septico, no puede utilizar sustrato que le llega. Es importante hacer notar que en nuestro trabajo uno de los signos de mal pronostico es la hipoxemia, que seguramente aunado a la incapacidad celular de incorporar el poco oxigeno que le llega, resulta en alteraciones celulares serias.

Algunos autores piensan que ese lipopolisacárido no explica claramente todas las alteraciones fisiopatológicas existentes en este estado y han descrito un factor llamado mediador endógeno de leucocitos (MEL), pirogeno endógeno (PE) y factor activador de linfocitos (FAL) y parece que existiera evidencia de que todos estos pueden ser la misma o cuando menos que se parecen mucho estructuralmente.

El germen invasor puede activar sistemas de proteínas que resultan en la formación de mediadores activos de precursores inactivos (ej. complemento, kininas, sistema de coagulación); pueden liberar mediadores de sitios celulares (ej. histamina, prostaglandinas), o en algunas ocasiones puede provocar daño endotelial y comprometer el flujo sanguíneo.

Al ser liberada la endotoxina se produce daño endotelial, trombocitopenia y granulocitopenia; se liberan sustancias que activan la cascada de la coagulación, histamina, serotonina, epinefrina, tromboxano b<sub>2</sub> (36,62), productos del metabolismo del ácido araquidónico, radicales superóxido, etc. (20,35,40).

La fisiopatología del choque séptico ha sido difícil de caracterizar por varios factores entre los que se encuentran: A) es un estado que pone en peligro la vida del paciente, por lo que se debe iniciar tratamiento lo más tempranamente posible para prevenir daño irreversible, motivo por el cual no se ha podido estudiar con detalle la historia natural de la enfermedad. B) el paciente que desarrolla choque séptico tiene una enfermedad de base que puede ser diversa y que tiene un patrón hemodinámico propio. C) los estudios iniciales carecieron de una monitorización adecuada. D) existen pocos estudios en que se describe el patrón hemodinámico y la causa de la muerte del

Algunos autores piensan que ese lipopolisacarido no explica claramente todas las alteraciones fisiopatologicas existentes en este estado y han descrito un factor llamado mediador endogeno de leucocitos (MEL), pirogeno endogeno (PE) y factor activador de linfocitos (FAL) y parece que existiera evidencia de que todos estos pueden ser la misma o cuando menos que se parecen mucho estructuralmente.

El germen invasor puede activar sistemas de proteinas que resultan en la formacion de mediadores activos de precursores inactivos (ej. complemento, kininas, sistema de coagulacion); pueden liberar mediadores de sitios celulares (ej. histamina, prostaglandinas), o en algunas ocasiones puede provocar dano endotelial y comprometer el flujo sanguineo.

Al ser liberada la endotoxina se produce dano endotelial, trombocitopenia y granulocitopenia; se liberan sustancias que activan la cascada de la coagulacion, histamina, serotonina, epinefrina, tromboxano b<sub>2</sub> (36,62), productos del metabolismo del acido araquidonico, radicales superoxido, etc. (20,35,40).

La fisiopatologia del choque septico ha sido dificil de caracterizar por varios factores entre los que se encuentran: A) es un estado que pone en peligro la vida del paciente, por lo que se debe iniciar tratamiento lo mas tempranamente posible para prevenir dano irreversible, motivo por el cual no se ha podido estudiar con detalle la historia natural de la enfermedad. B) el paciente que desarrolla choque septico tiene una enfermedad de base que puede ser diversa y que tiene un patron hemodinamico propio. C) los estudios iniciales carecieron de una monitorizacion adecuada. D) existen pocos estudios en que se describe el patron hemodinamico y la causa de la muerte del

paciente. E) los patrones septicos en animales no han podido reproducir exactamente el patron hemodinamico del choque septico en humanos (35).

Una vez desencadenado el estimulo septico ocurren una serie de reacciones que alteran la permeabilidad de los capilares (21), lo que produce mala distribucion del gasto cardiaco; este generalmente esta elevado, aunque puede ser normal en diferentes tejidos del organismo.

La hipotension es resultante de la vasodilatacion inducida por liberacion de sustancias vasoactivas, ademas de la hipovolemia (por salida de liquidos al intersticio) (64), no pudiendo el gasto cardiaco compensar estas alteraciones. A pesar de que el gasto cardiaco es alto, es insuficiente para mantener una tension arterial adecuada y cumplir con las demandas metabolicas del organismo. La hipoperfusion tisular cambia el metabolismo celular de aerobico a anaerobico, manifestado por la generacion de acido lactico (2), disminucion de la diferencia arteriovenosa de oxigeno que refleja una inadecuada extraccion de oxigeno y consecuentemente un inadecuado consumo de oxigeno; al final ocurre la falla organica. La fisiopatologia para explicar la disminucion del consumo de oxigeno no se comprende completamente, sin embargo se han postulado teorias entre las que se encuentran: la formacion de cortocircuitos arteriovenosos, inadecuada perfusion, incapacidad de la celula para utilizar oxigeno para sus funciones oxidativas, o que el paciente al estar hiperdinamico disminuya la extraccion de oxigeno.

La caida de las resistencias vasculares perifericas tampoco se comprende bien, sin embargo se ha tratado de explicar por los eventos siguientes: A) liberacion sistematica de mediadores que producen

vasodilatacion selectiva o vasoconstriccion, lo que produce mala distribucion del flujo sanguineo. B) agregacion leucocitaria, promovida por la activacion del complemento, que obstruye el flujo en los capilares, produciendo cortocircuitos arteriovenosos. C) lesion vascular endotelial, que produce alteraciones en la permeabilidad capilar, favoreciendo la salida de liquidos y acumulacion de ellos en el intersticio, lo que resulta en redistribucion de flujo a areas no danadas, disminuyendo el flujo a zonas comprometidas.

Hay evidencia de que todos los factores mencionados juegan un papel importante en el paciente en estado de choque, sin embargo, no se conoce la causa de la irreversibilidad de la disfuncion organica. Al ocurrir hipotension se sabe que existe vasoconstriccion de arteriolas y venulas, redistribuyendose el flujo a organos vitales, hay disminucion del lecho vascular produciendose una reduccion en la presion hidrostatica del capilar para favorecer la entrada de liquido del espacio intersticial al intravascular, por un gradiente osmotico (2).

El patron hemodinamico temprano del paciente con choque septico consiste en: hipovolemia, hipotension, taquicardia, aumento del gasto cardiaco, resistencias vasculares sistemicas disminuidas, acortamiento de la diferencia arteriovenosa de oxigeno y disminucion del consumo de oxigeno (5,6,8). Ante estos eventos el organismo responde con mecanismos que estimulan la frecuencia cardiaca, la contractilidad del miocardio y la ventilacion alveolar. La hipertermia aumenta las demandas circulantes y metabolicas del organismo. Todo lo anterior es lo que se ha llamado la fase hiperdinamica del choque septico

(8,12,21).

Al encontrarse en esta fase los requerimientos energeticos y de oxigeno del corazon se encuentran aumentados, por lo que este se vuelve muy vulnerable a la hipoxemia.

Al aumentar, el gasto cardiaco disminuye la relacion ventilacion/perfucion a nivel pulmonar, por disminuir la relacion espacio muerto/volumen corriente. La disminucion en la relacion ventilacion/perfucion produce un aumento en el cortocircuito pulmonar, al ser perfundido un porcentaje mayor de alveolos poco ventilados.

Ante el aumento en las demandas metabolicas, la funcion del corazon se ve alterada, disminuye su fraccion de expulsion y se dilata. Esta ultima propiedad del corazon es importante ya que actua como mecanismo de adaptacion al aumento de las demandas. Se ha comprobado que la dilatacion es reversible al salir el paciente de la sepsis.

Las alteraciones antes mencionadas pueden estar agravadas por perfucion tisular inadecuada, por productos de degradacion tisular, hipotermia, peptidos vasoactivos, productos metabolicos finales, endotoxinas, complemento y aumento en las demandas tisulares. Al aumentar la acidosis y la hipoxia, se pierde la constriccion arteriolar conservandose el tono venular, con lo que el capilar se perfunde nuevamente. Como resultado de esto, la presion hidrostatica aumenta en forma considerable y al sobrepasar la presion hidrostatica aumenta en forma considerable y al sobrepasar la presion del intersticio existe fuga de liquidos del espacio intravascular al intersticial, que si no es corregida llega al dano tisular, perdida de elementos formes de la sangre y plasma y finalmente falla organica multiple (9).

Shoemaker ha descrito los parametros hemodinamicos de estos pacientes, comparando a los sobrevivientes con los que murieron. Encontro que los fallecidos presentaban: disminucion del indice cardiaco, disminucion de la tension arterial a pesar de mantener presion venosa central y presion capilar pulmonar normales, aumento de la presion de la arteria pulmonar, disminucion en el transporte y del consumo de oxigeno, aumento de la extraccion de oxigeno en presencia de gasometria normal, aumento de la diferencia arteriovenosa de oxigeno y del cortocircuito pulmonar. Ademas junto con Abraham (46) describe que hasta ocho horas antes del evento hipotensivo del paciente se puede predecir el curso que va a tener, conociendo la tension arterial, el indice cardiaco, el indice de trabajo del ventriculo izquierdo, el transporte de oxigeno y el consumo de oxigeno. En funcion de lo anterior se puede ver que los pacientes que sobreviven siempre tienen una mejor adaptacion al aumento de las demandas. La imposibilidad del paciente para adaptarse lo llevara a la falla organica multiple.

Clinicamente se ha dividido al choque septico en dos grandes fases: de gasto alto y la de gasto cardiaco bajo (32,33). Siegel y colaboradores (66,67) lo ha dividido en cuatro grupos, segun la respuesta a la restitution de liquidos: a) pacientes con una respuesta normal al stress, con perfil hiperdinamico, que se ve en fases tempranas de la sepsis. Encontro aumento de la frecuencia cardiaca, del indice cardiaco, de la contractilidad miocardica y del consumo de oxigeno. no encontro alteraciones acido-base. b) pacientes con una respuesta anormal al stress, observada en sepsis severa, descompensada. En esta fase encontro disminucion de las resistencias vasculares sistemicas,

aumento del gasto cardiaco, disminucion de la extraccion de oxigeno, de la diferencia arteriovenosa de oxigeno y acidosis metabolica. c) pacientes con choque profundo, con acidosis metabolica y respiratoria, hipotension, gasto cardiaco normal o alto, con un pronostico muy grave. d) pacientes con falla de bomba, resistencias sistemicas altas, diferencia arteriovenosa de oxigeno amplia y con disminucion del consumo de oxigeno.

La evolucion final se puede dividir en dos grandes grupos: a) aquellos pacientes hipotensos y que con tratamiento optimo mejoran; y b) aquellos pacientes con hipotension arterial y que a pesar de tratamiento optimo no mejoran y fallecen por falla organica multiple (9).

Aparte de los cambios hemodinamicos sistemicos existen cambios importantes a nivel de la circulacion pulmonar, consistentes en aumento de las resistencias vasculares pulmonares e hipertension pulmonar, que no se explican por hipoxemia o trastornos acido-base. Se ha reportado que al haber incremento de las presiones pulmonares la mortalidad de los pacientes aumenta considerablemente (69).

Se sabe que durante el choque septico se libera gran cantidad de moleculas que activan a otras y que la entidad puede ser el resultado de los efectos combinados de estas. La activacion del sistema de kininas produce liberacion de bradiquinina, que es un vasodilatador arterial. No hay estudios que correlacionen la activacion de kinina y las resistencias vasculares sistemicas en el paciente septico. Dado que no hay a la fecha bloqueadores de la activacion de la kinina, no se conoce si en efecto esta puede ser la responsable de la hipotension

encontrada en este tipo de pacientes.

Al administrar difenhidramina a perros septicos se previene la hipotension provocada por la endotoxina, por lo que se ha sugerido que algunas de las manifestaciones del choque septico estuvieran mediadas por la histamina, sin embargo esto no se ha comprobado.

Se ha reportado activacion del complemento con disminucion de C3 en pacientes con choque septico. Algunos de los componentes del sistema del complemento actuan como anafilotoxinas (C3a y C5a) liberando mediadores de celulas plasmaticas. Se ha observado elevacion de C5a y su relacion con la disminucion de las resistencias vasculares sistemicas. La activacion de C5a agrega neutrofilos in vivo en animales, por lo que algunos autores (20,35) sugieren que esta agregacion de neutrofilos y su activacion pueden mediar la isquemia tisular y la destruccion del endotelio, caracteristicos de la insuficiencia vascular de esta entidad. En animales se ha encontrado correlacion entre PGE2 y disminucion de las resistencias vasculares sistemicas, asi como la PGF<sub>2</sub>alfa se ha correlacionado con vasoconstriccion pulmonar. En estos estudios se ha comprobado que la administracion de inhibidores de la sintesis de prostaglandinas (aspirina o indometacina) ha mejorado la sobrevivencia de los animales (35).

En suma, no se conoce con exactitud el papel de las prostaglandinas hasta ahora, pero se asume que juegan un papel importante en la fisiopatologia del choque septico. Recientemente se ha implicado a las B-endorfinas, mismas que producen vasodilatacion periferica (13-15).

Es fundamental entender bien en la sepsis todos los cambios metabólicos y sus consecuencias, y en función de esto poder dar un soporte nutricional adecuado (29,30). A este respecto Beisel y col. (68) sintetizan lo siguiente: a) la respuesta metabólica se inicia horas después de la invasión de la bacteria, antes que existan signos o síntomas de la enfermedad. b) la respuesta metabólica está influenciada por la severidad y la duración del padecimiento, los efectos del tratamiento y por factores preexistentes de tipo genético, inmunológico y por el estado nutricional del huésped. c) la respuesta metabólica puede tener un patrón bifásico o cambios secuenciales. d) los cambios metabólicos pueden ser desencadenados por efecto directo a nivel celular, por el microorganismo o por sus productos tóxicos (32).

La sepsis produce de una manera desconocida alteraciones en el metabolismo del paciente. El estímulo produce una alteración en la utilización de glucosa, grasa y proteínas, en ese orden, como fuente energética, expresándose por metabolismo anaeróbico y gluconeogénesis (31). Algunas hormonas participan en este proceso tales como las catecolaminas, glucagón, insulina y glucocorticoides (11). Es importante hacer notar que los cambios hemodinámicos correlacionan con las anomalías metabólicas en la sepsis prolongada.

El primer cambio metabólico es a nivel del músculo esquelético y se manifiesta por intolerancia a la glucosa, así como por grados variables de resistencia a la insulina (11). Se cree que puede ser un signo de mal pronóstico. Puede existir hipoglucemia en pacientes con desnutrición. La hiperglicemia es secundaria al catabolismo muscular y la gluconeogénesis generadas por la sepsis. Otra teoría es que la hiperglicemia se da por la incapacidad del músculo para oxidar la

glucosa, produciendose entonces exceso de piruvato que finalmente es convertido en lactato.

La relacion que regula el metabolismo hepatico de la glucosa es la insulina/glucagon. En la sepsis las dos estan elevadas, sin embargo el glucagon es mas alto que la insulina. Una relacion alta se asocia con respuestas anabolicas y una relacion baja con respuestas catabolicas (32).

Al alterarse el metabolismo de la glucosa necesariamente se altera el metabolismo de las grasas. Al liberarse catecolaminas y glucagon se estimula la lipolisis con liberacion de acidos grasos libres, que al llegar al higado forman cuerpos cetonicos como fuente energetica (29). Los niveles de estos dependeran del resultado de la accion antilipolitica de la insulina (11,29) y la movilizacion de grasas provocada por las catecolaminas y el glucagon. Las cadenas largas de acidos grasos libres inhiben la entrada de piruvato al ciclo de Krebs, produciendose un exceso de lactato. En pacientes con sepsis terminal casi no se encuentran cuerpos cetonicos, implicando una depresion de la cetogenesis en favor de la lipogenesis hepatica dada por la insulina. Tambien existe hipertrigliceridemia por aumento en su produccion o por alteracion en su metabolismo al disminuir la lipasa hormonosensitiva (32).

Como resultado del catabolismo del paciente septico, se encuentra francamente aumentada la utilizacion de los aminoacidos de cadena ramificada como fuente energetica en el musculo (31). Se cree que el estimulo para la gluconeogenesis es el deficit energetico secundario a una alteracion en el metabolismo oxidativo. Los aminoacidos restantes pasan a la sangre y al llegar al higado son utilizados para oxidacion

o síntesis proteica. Todas las alteraciones descritas limitan la producción de energía y la síntesis proteica en la sepsis. Conociendo estas alteraciones metabólicas se puede especular que pudieran estar implicadas en la fisiopatogenia de la falla orgánica múltiple, como resultado final del proceso séptico (32).

#### CURSO

El curso de esta entidad es muy variable, aunque generalmente es largo y torpido dependiendo del agente agresor, del tratamiento instituido y de las defensas del huésped entre otros factores.

La evolución se ha dividido en dos grandes grupos como ya fue mencionado. La duración es muy variable, Machiedo (24) reporta que los pacientes fallecidos por sepsis tuvieron un promedio de estancia de 14 días aunque existen casos que han durado hasta 2 meses.

Se ha demostrado que los sobrevivientes tienen mejor capacidad de responder al tratamiento aumentando su gasto cardíaco además de tener más altas las resistencias vasculares sistémicas (5-8). Queda por aclarar si la causa del fallecimiento es secundaria a un gasto cardíaco insuficiente para las demandas corporales, a una insuficiencia vascular periférica en órganos selectos o si es el resultado de ambos.

El paciente séptico fallece por falla orgánica múltiple. Este síndrome se ha dividido en tres fases (9,32): a) caracterizada por datos de sepsis, insuficiencia respiratoria e hipoxia tisular, en la que si se trata intensivamente los pacientes tienen una mortalidad baja. b) caracterizada por insuficiencia hepática (ictericia hipoalbuminemia),

depresion del sensorio, anemia, ulceras de stres, alteraciones de cicatrizacion y anergia, ademas de los hallazgos de la fase a. Es en esta etapa cuando generalmente se diagnostican la mayor parte de los pacientes septicos. c) caracterizada por falla biventricular, que no responde a drogas inotropicas y/o reposicion de volumen, tipicamente se asocia a edema pulmonar de bajas presiones, atelectasias y neumonias. Casi todos los pacientes presentan alteraciones francas de la coagulacion, hipotension y finalmente asistolia.

#### CUADRO CLINICO

Ante la presencia de calosfrio, hipertermia, hipotension arterial, ademas de los factores predisponentes ya mencionados (postoperatorio de cirugia genitourinaria cruenta, pacientes inmunodeprimidos, perforacion de vicra abdominal, etc.) se debera pensar en choque septico (21). En general el cuadro clinico estara dominado por la patologia de base ej.: el estado postoperatorio, neumonia, cirrosis hepatica, diabetes mellitus, abscesos, quemaduras, etc.. La fase temprana se caracteriza por piel caliente, seca, pulso rapido, gasto cardiaco elevado y un gasto urinario normal aun en presencia de hipotension arterial. En caso de que el estado de choque progrese habra palidez, piel fria y humeda, cianosis, pulso filiforme, colapso venoso, alteraciones en la funcion cerebral y reduccion en el gasto urinario (21,33).

Todo lo anterior puede ser desencadenado abruptamente por bacteremias, generalmente de tipo gram negativas. La bacteremia se caracteriza por aparicion brusca de calosfrio, nausea, vomito, a veces diarrea, ataque

al estado general y fiebre. No necesariamente los pacientes muestran el cuadro florido, por lo que debe prevalecer cierta agudeza diagnóstica para sospecharlo en pacientes con pocas manifestaciones y con factores predisponentes.

Atendiendo fundamentalmente a los cambios clínicos, lo que permitiera extrapolar los hallazgos en áreas menos equipadas de este u otros países, se intentó calcular el valor pronóstico de la asociación de diversos signos y síntomas en nuestros pacientes. Encontramos que entre la taquicardia, acidosis metabólica, oliguria, hipoxemia y fiebre hubo diferencias significativas entre los que murieron y sobrevivieron, al compararlos con la presencia de oliguria, acidosis metabólica e hipoxemia. No se observó ningún otro signo que hablara de buen o mal pronóstico, aunque sí encontramos una serie de combinaciones de signos que también tuvieron diferencia significativa (se muestran en el cuadro #1).

Es indudable la correlación observada entre el análisis uni y multifactorial, confirmando que por lo menos uno de los tres signos antes mencionados están presentes en cualquiera de las combinaciones. Por lo tanto, si un paciente desarrolla cualquiera de ellas o las tres, es indudable que su pronóstico se ensombrece. No existe en la literatura revisada un trabajo que revise estos signos en función del pronóstico del paciente. Es importante este hecho ya que si además de lo mencionado contamos con monitoreo hemodinámico, podremos predecir con más certeza el pronóstico.

El paciente con choque séptico debe ser monitorizado meticulosamente. Como es sabido la presión venosa central tiene muchas limitaciones (7,33) por lo que si hay disponibilidad de catéteres de Swan-Ganz

deberan de colocarse. Con ellos se podra monitorizar todos los parametros hemodinamicos necesarios.

El laboratorio de analisis clinicos es de primordial importancia para el diagnostico del agente etiologico. Ante la sospecha de choque septico se debera practicar un muestreo exhaustivo de cultivos. Se deben realizar hemocultivos, cultivos de secrecion bronquial, urocultivos, coprocultivos y cultivos de cualquier secrecion purulenta detectable, para aerobios, anaerobios y hongos. Los hemocultivos deberan ser tomados de preferencia durante el pico febril aunque no es obligado y pueden iniciarse en cualquier momento para ganar tiempo. Las primeras muestras de preferencia deben ser tomadas antes de iniciar la antibioticoterapia. Se debe solicitar tincion de Gram en las primeras muestras, misma que por lo rapida de realizar puede ayudar a elegir el esquema inicial de antibioticos. En caso de cultivos negativos es recomendable seguir tomando muestras sobre todo si el paciente persiste febril o con inestabilidad hemodinamica. En caso que el paciente persistiera con evidencia de sepsis, despues de cumplir un esquema terapeutico, deberan suspenderse los antibioticos por lo menos 24 horas antes de tomar nuevas muestras para cultivos.

Es importante llevar vigilancia estrecha para identificar focos infecciosos agregados como: infeccion urinaria, respiratoria, flebitis, aparicion de abscesos o infeccion por germen oportunistas y en los pacientes tratados con multiples antibioticos o inmunocomprometidos la aparicion de infeccion por hongos.

Las bacterias mas frecuentemente reportadas son las Gram negativas y entre ellas las enterobacterias y las oportunistas. Las bacterias

encontradas en nuestra unidad no difieren de lo reportado en la literatura. La mas frecuente fue la E.coli para todos los grupos con excepcion de las aisladas en la via aerea en la que predomina Pseudomona aeruginosa, Klebsiella pneumoniae y E. coli; en realidad el grupo de bacterias patogenas encontrado a cualquier nivel esta limitado a un numero pequeño de alrededor de 5 bacterias cuyo orden de frecuencia varia dependiendo del sitio especifico de aislamiento. Estas son: E. coli, Klebsiella, Pseudomonas, Proteus y Estafilococo.

Es obligado realizar citologia hematica seriada, con analisis de formula blanca. La cuenta plaquetaria debe tabularse con gran frecuencia, estan normales o bajas al principio, pudiendo llegar a niveles criticos en etapas tardias. En caso de que el paciente presente sangrado se debera monitorizar las "tres T" del conjunto de pruebas de coagulacion (tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina y tiempo de trombina) ademas del fibrinogeno y plaquetas para descartar coagulacion intravascular diseminada. En este caso se pueden solicitar productos de degradacion de la fibrina para descartar fibrinolisis primaria o secundaria.

Se debern monitorizar tambien, sobre todo en el paciente con hipotension arterial y oliguria, todos los parametros urinarios para descartar necrosis tubular aguda. Entre ellos estan: fraccion excretada de sodio, indice de insuficiencia renal, depuracion osmolar, depuracion de agua libre, depuracion de sodio, osmolaridad urinaria y plasmatica, urea, creatinina, U/P osmolar, U/P creatinina.

Generalmente el bicarbonato esta bajo o normal. Se puede encontrar alcalosis respiratoria de tipo compensatorio en etapas iniciales. La acidosis respiratoria inicial es de mal pronostico. La PaO2 puede

estar normal al principio y bajar conforme se extiende el compromiso pulmonar. La determinacion de acido lactico estara elevada por hipoperfusión tisular. La determinacion de la glucosa es importante ya que si existe hipoglicemia esta puede ser un dato de sepsis severa (18). Su analisis coadyuva a la valoracion del catabolismo o para monitorizar la tolerancia a la nutricion parenteral total. Las pruebas de funcion hepatica son importantes para determinar el estado nutricional (albumina) y/o valorar el grado de insuficiencia hepatica. Los exámenes de orina son utiles para identificar infeccion agregada o para el balance nitrogenado.

Desde su reconocimiento hace casi tres decadas, su mortalidad no se ha podido disminuir a pesar de avances importantes en el area de la antibioticoterapia, asistencia mecanica ventilatoria, soporte hemodinamico y de tecnicas depuradas de nutricion parenteral. El tratamiento actual esta encaminado a corregir las alteraciones fisiopatologicas producidas por el estimulo septico.

La meta inicial y mas importante de este punto es la restauracion de un volumen circulante efectivo, con liquidos cristaloides o coloides, para mantener un transporte de oxigeno satisfactorio a los tejidos (36), y poder mejorar el consumo de oxigeno. Se pueden mejorar las alteraciones del flujo sanguineo en el estado de choque, tan solo con mejorar la perfusion a los tejidos y organos comprometidos. Dar liquidos aumenta la volemia y consecuentemente el flujo sanguineo. Es importante tener en cuenta que los cristaloides salinos permanecen poco tiempo en el espacio intravascular, saliendo al intersticio.

Existe controversia sobre la utilizacion de cristaloides o coloides, basada en que la infusion de cristaloides salinos promueve la formacion de mas edema intersticial al disminuir la presion coloidosmotica del plasma, lo que se acentua mas en pacientes desnutridos. Por otro lado, la infusion de coloides promueve la formacion de edema intersticial, lya que al existir alteracion en la permeabilidad de la membrana se favorece la salida o fuga de las proteinas que se infunden, quedando estas en el intersticio, lo que aumenta la presion oncotica, sacando liquido del intravascular al extravascular (19). No existe un solo estudio en el que se haya demostrado que la infusion de cualquiera de estas soluciones mejore la sobrevida de los pacientes. Ademas se ha enfatizado el gran costo del uso de coloides (1,45-56,61). Por esto es que se recomienda la utilizacion de cristaloides salinos para mejorar la volemia, sobre todo en etapas iniciales. Su infusion debe mantener una presion capilar pulmonar entre 10 y 11 mmHg. Se ha demostrado que el subir la presion capilar arriba de 12 mmHg no mejora la funcion del ventriculo izquierdo, pero si la presion hidrostatica, favoreciendo la fuga de liquidos al intersticio (21). Con esto se tratara de mantener presiones estables y una diuresis adecuada. En caso de que la fuga existente sea importante, y que el paciente se encuentre hipoalbuminamico o que requiera de una infuson exagerada de cristaloides, entonces se podra recurrir a la utilizacion de coloides. El tipo de coloide va a depender del estado clinco del paciente. Si se requiere de estos y ademas esta anemico se utilizara sangre total (1,33), en caso de que no exista anemia se podra utilizar albumina humana. Si se requieren factores de la coagulacion u oligoelementos se

puede utilizar plasma fresco.

Se debe monitorizar cuidadosamente la presión capilar en el paciente a quien se le infunden coloides, ya que se pasa líquido del intersticio al espacio intravascular, aumentando considerablemente la volemia y la presión capilar, en caso de continuar con el uso de coloides será perjudicial al paciente por causar sobrecarga a la circulación pulmonar.

Se ha recomendado la utilización de diuréticos para promover la diuresis en pacientes oligúricos por un factor prerenal o para excretar el exceso de líquidos acumulados en el intravascular, secundario al uso de coloides. Los diuréticos deben indicarse siempre y cuando se tenga la certeza de que el paciente tenga una volemia adecuada. Se ha sugerido su uso en dosis a la mitad de la infusión de coloides o al final, para disminuir el edema intersticial.

En caso de que la presión capilar sea mayor de 11 mmHg deberán administrarse diuréticos o drogas cardiotónicas según sea el caso, ya que el corazón puede no estar manejando adecuadamente tal carga de volumen (20).

En caso de elevación de la presión capilar debe pensarse en que los líquidos fueron infundidos demasiado rápido o en exceso, en estasis de sangre venosa y apertura de cortocircuitos arteriovenosos o en falla de bomba.

Es frecuente la insuficiencia respiratoria en este tipo de pacientes. En la gran mayoría de los casos la  $PaO_2$  baja a niveles críticos, llegando a requerir asistencia mecánica ventilatoria con respiradores ciclados por volumen para asegurar un buen intercambio gaseoso, de lo contrario el paciente fallecerá por hipoxia. La meta es obtener la

este involucrado, en función de la sensibilidad del mismo y de la flora bacteriana de cada hospital. Es recomendable iniciar con un esquema que incluya un aminoglucocido y una penicilina, con o sin un antibiótico para anaerobios de acuerdo al cuadro clínico (20). Este esquema inicial se modificara en caso necesario según los resultados de los cultivos y sensibilidades y según la evolución del paciente.

Aminoglucocidos: gentamicina, amikacina, tobramicina, etc. son bactericidas muy efectivos contra bacterias gram negativas (95%). Contra el *Proteus* su eficacia baja al 75%. La excepción sería aquel paciente que ya los había recibido o si se sospecha que el germen causal no es sensible a ellos. Son también útiles para el *Estafilococo aureus*.

Para el tratamiento de *Pseudomona*, la carbenicilina, ticarcilina, etc. son útiles sobre todo asociados a un aminoglucocido.

Es recomendable que la cefalotina, ampicilina o tetraciclinas no se administren antes de conocer el germen y su sensibilidad.

Todos los antibióticos deberán ser ajustados en el caso de compromiso renal de acuerdo a fórmulas conocidas.

En caso de cuadro séptico de difícil control y se cuenta con un laboratorio ideal, se deberán realizar titulaciones sericas del antibiótico y ver cual es la concentración inhibitoria mínima de la bacteria, compararlas y modificar las dosis en caso necesario.

Para las infecciones por gérmenes gram positivos la droga de elección es la penicilina. Para los gérmenes anaerobios el uso de metronidazol o clindamicina es útil (20). En caso de que el origen de la sepsis sea por hongos o que se agregue una infección por los mismos, deberá administrarse ketoconazol o anfotericina-B, con todos

los cuidados necesarios y vigilando la función renal.

El uso de esteroides en el paciente con choque séptico sigue siendo hasta la fecha materia de controversia. Algunos autores piensan que pueden tener efectos beneficios y otros que hace falta evidencia definitiva clínica de su utilidad, además de tomar en cuenta sus efectos adversos.

Entre los efectos beneficios que se han reportado se cuentan: a) disminución de la reacción inflamatoria producida por la bacteria. b) estabilización de la membrana celular inhibiendo la liberación de ácido araquidónico y consecuentemente sus metabolitos. c) inhibición de la liberación de ACTH y como resultado la liberación de B-endorfinas. d) aumento del gasto cardíaco y disminución de las resistencias vasculares sistémicas.

Entre los efectos nocivos reportados destacan: a) alteración de la migración de los leucocitos polimorfonucleares, así como de su función. b) alteración de la cicatrización (33,41,42).

No se ha podido demostrar que los pacientes que reciben esteroides tengan un mejor pronóstico que los que no los reciben.

Existe evidencia de que los esteroides sintéticos son más efectivos que la hidrocortisona. Si se administran a dosis farmacológicas y se suspenden antes de las 72 horas no habrá problemas de supresión, sin embargo si se administran por más de 72 horas, se tendrá que llevar a cabo un programa de retiro gradual. En caso de que se decida su administración, esta deberá ser lo más temprano posible y a dosis farmacológicas. La dosis recomendada para la metilprednisolona es de 30 mg/kg/día y para la dexametasona 6 mg/kg/día. Se ha reportado la asociación entre el uso de esteroides y sangrado del tubo digestivo,

sin embargo esta es solo una contraindicacion relativa.

En caso de certeza de que exista una volemia adecuada y persista hipotenso y oligurico, se tiene que considerar el uso de drogas vasoactivas del tipo de la dopamina (3,4,20,33). Algunos pregonizaron el uso del isoproterenol (4,10,21,33); sin embargo en la actualidad ha pasado a un plano secundario por su capacidad de producir arritmias (sobre todo en presencia de hipoxia y acidosis) ademas de aumentar el consumo de oxigeno del miocardio. El factor principal es mantener una buena perfusion, sin que para ello obligadamente la presion arterial este dentro de los limites normales, si el paciente esta hipotenso pero sin oliguria no es necesaria la utilizacion de vasopresores.

La dopamina es un agonista alfa y beta, dependiendo de la dosis empleada. Es el agente de eleccion, ya que por un lado aumenta la contractilidad del corazon y por otro redistribuye el flujo visceral y renal. En dosis alta produce importante vasoconstriccion periferica con resultados contraproducentes para el paciente. Se prepararan 200mg de dopamina en 500 ml de solucion glucosada al 5%, se inicia a un goteo de 10 microgotas por minuto en bomba de infusion y se incrementara el goteo segun requerimientos del paciente y de acuerdo al calculo de las resistencias vasculares sistemicas. Con esto el paciente aumenta su presion arterial, su perfusion renal y consecuentemente el gasto urinario.

En las fases tardias del choque septico existe vasoconstriccion importante, por lo que en este nivel se puede intentar mejorar la perfusion tisular con el uso de vasodilatadores, el mas utilizado es el nitroprusiato de sodio.

El soporte metabolico esta encaminado a corregir las alteraciones

producidas por la sepsis: disminucion del catabolismo proteico del musculo esquelético, promover la sintesis proteica y dar suficiente aporte calorico.

En la actualidad se dispone de soluciones de aminoacidos esenciales del tipo de "Nephramine" y de aminoacidos esenciales y no esenciales del tipo de "Travasol".

En el paciente septico se recomienda calcular sus requerimientos proteicos a razon de 2-4 gr de proteinas/kg/dia. Hay que conservar la relacion entre calorías no proteicas y proteinas de 120-200/1, sabiendo que un gramo de glucosa da 1.34 calorías.

Es importante dar solamente la energia necesaria que el paciente requiere, de ser excesiva habra una sobreproduccion de CO<sub>2</sub>, aumentando el trabajo respiratorio. Esto tiene relevancia sobre todo en el paciente que esta en proceso de liberacion de asistencia mecanica ventilatoria. El paciente septico no modifica su cociente respiratorio con la nutricion parenteral, ya que el consumo de oxígeno tambien aumenta. Pequeños aumentos en el cociente respiratorio no deben oscurecer el hecho de que se puede estar produciendo un exceso de CO<sub>2</sub>, fenomeno que a veces sucede con esquemas solo moderados de nutricion parenteral total. En este caso la utilizacion de lipidos, que se oxidan con un cociente respiratorio de 0.7 es preferible como sustituto de la glucosa como fuente de calorías. Los lipidos deben ser administrados por lo menos una vez por semana como fuente de acidos grasos, ya que como es sabido el higado graso puede ser una complicacion de la nutricion parenteral total prolongada, a la que no se adicionan grasas. Se deberan agregar oligoelementos en caso de que se disponga de ellos o en su defecto se administrara plasma humano una

vez por semana.

La hiperglicemia es frecuente en los pacientes septicos que reciben nutrición parenteral total, por lo que se deberá monitorizar la glucosa urinaria cada 4-6 horas. En caso de glucosurias positivas se deber agregar insulina al frasco de aminoácidos, pudiendo requerirse hasta 50-60 unidades de insulina cristalina por cada 500 ml de glucosado al 50% utilizado. En caso de llegar a las cifras mencionadas y el paciente persista con hiperglicemia se disminuirá la concentración de glucosa empleada y en caso necesario se utilizarán lípidos.

En el paciente con nutrición parenteral total se debe monitorizar diariamente: glicemia, Na, K, Cl, balance nitrogenado de 24 horas y vigilar su frecuencia respiratoria.

Al iniciar la nutrición, se incrementa diariamente la cantidad administrada en forma progresiva 1 litro por día si la tolera. En algunos centros (IMSS-La Raza) se recomienda que al iniciarla se utilice glucosa al 25%, en lugar del 50%, y solo si se tolera esta se aumentará al 50% para evitar problemas de hipertonicidad.

Una vez que el paciente mejore, se disminuirá un litro de nutrición por día y después de suspenderla se recomienda administrar una solución glucosada al 10% por 6-8 horas para mantener la hipertonicidad y seguir aportando sustrato calórico.

La hiperglicemia, hipertrigliceridemia y azotemia prerrenal, son testimonio de que las soluciones utilizadas en la actualidad son inefectivas para dar un soporte adecuado en el paciente con sepsis severa. Recientemente se han estudiado soluciones con aumento en la cantidad de aminoácidos de cadena ramificada (como la leucina) que se

ha demostrado disminuyen el catabolismo muscular y estimulan la síntesis de proteínas.

Existen otras formas de nutrición aun en fase experimental a base de cuerpos cetónicos, triglicéridos de cadena corta o mediana que pueden ser administrados en la sepsis tardía al inhibirse la utilización de ácidos grasos de cadena larga (32,63).

Otro aspecto importante es la administración de vitaminas con la C y el complejo B, además de sulfatos, magnesio, fosfatos y electrolitos.

Como ya fue mencionado las endorfinas juegan un papel importante en la fisiopatología del choque séptico. La naloxona, un antagonista específico de los opiáceos, se ha reportado como beneficiosa en el tratamiento de esta entidad (1,5-11). Existen reportes en los que se ha demostrado aumentos variables de la presión arterial a diversas dosis de naloxona en el choque séptico. Al administrarla en perros sépticos se ha demostrado que disminuye la hemoconcentración y la acidosis, previene la hipoglucemia y aumenta la supervivencia de ellos, incrementa la presión arterial media, gasto cardíaco y el  $dp/dt$ . Al parecer sus efectos son dosis-dependientes. Su vida media es de aproximadamente 60' en pacientes normales y se recomienda su administración en infusión continua. Se han administrado hasta 4 mg/kg sin efectos colaterales serios. Puede ser una droga de utilidad en choque severo, para estabilización temporal de la función hemodinámica mientras se instituye el tratamiento específico. La respuesta obtenida dura hasta 160', aumentando la presión arterial hasta un 20% por lo menos en los primeros 15' (33,57-59).

Existen pocos reportes sobre el uso del balón de contrapulsación intraaórtico en pacientes con sepsis. Algunos sobrevivientes han sido

pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica y bajo gasto. No ha sido beneficioso en presencia de colapso circulatorio y aumento del gasto cardíaco. Su experiencia en sepsis es muy limitada y su utilidad no ha sido plenamente demostrada.

#### COMPLICACIONES MAYORES

Con mucho la insuficiencia respiratoria aguda es la complicación más frecuente del paciente séptico, siendo una de las principales causas de mortalidad. La incidencia del síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto (SIRPA) se ha reportado hasta en un 25% de los pacientes con choque séptico (25). Entre los factores que pueden explicar la aparición del edema pulmonar (25-27) se cuentan: a) hipoperfusión pulmonar severa, la que provoca lesión del endotelio que resulta en fuga de líquidos al intersticio. b) la misma sepsis puede alterar la permeabilidad capilar para iniciarse la fuga de líquidos. c) la hipoperfusión puede asociarse con la activación o producción de aminas vasoactivas que pueden lesionar directamente al capilar pulmonar. d) la endotoxina puede producir directa o indirectamente agregación plaquetaria, activar el complemento o la cascada de la coagulación alterando el endotelio capilar. e) las  $FiO_2$  altas pueden ser tóxicas contribuyendo a la lesión de la membrana alveolo capilar. f) una combinación de todas las anteriores.

Se ha descrito (27) la predisposición a desarrollar insuficiencia respiratoria en aquellos pacientes con sepsis y trombocitopenia. Una situación similar parece operar en presencia de hipofibrinogenemia, lo que hace pensar que las alteraciones en la coagulación pueden tener un

papel etiologico en el sindrome de insuficiencia respiratoria que se presenta en estos pacientes, aunque se requieren de mas estudios para poder confirmar esto.

La mortalidad del paciente septico que hace insuficiencia respiratoria aumenta, llegando a ser entre 60-90% segun las diferentes series (25-27).

El sangrado de tubo digestivo es otra complicacion frecuente en el paciente septico. Estos pacientes estan sometidos a gran stress por su patologia de base y por factores psicologicos agregados, aumentando la predisposicion a ulceras gastricas o intestinales. Otra teoria postula que esta complicacion es secundaria a la hipoxia de la pared gastrica o intestinal resultante de la hipoperfucion que existe a nivel esplancnico.

El paciente septico desarrolla alteraciones de la coagulacion. Con el estimulo septico se activa la cascada de la coagulacion por su via intrinseca (factor XII), seguida de depositos de fibrina y plaquetas en los capilares, a lo que se ha llamado coagulacion intravascular diseminada. Al existir esta disminuyen los factores V, VIII, IX, X, XII, y XIII, asi como las plaquetas. Generalmente estos pacientes no tienen manifestaciones de sangrado sino hasta que el consumo de factores sea muy importante. El tratamiento va encaminado a suprimir el estimulo septico y corregir el consumo de factores.

La insuficiencia renal es otra complicacion frecuente en el paciente septico. La causa habitual es la necrosis tubular aguda secundaria a hipovolemia o inadecuada perfucion renal. Otra causa postulada son las alteraciones en los mecanismos de la coagulacion. Estudios mas recientes han demostrado que la anormalidad primaria es una alteracion

en la filtración glomerular. Su asociación con choque séptico tiene una mortalidad arriba del 80%, motivo por el cual se debe evitar a toda costa esta complicación con un adecuado manejo de líquidos.

Entre otras complicaciones existen anomalías en la función hepática, caracterizadas por hipoprotrombinemia, hipoalbuminemia, ictericia discreta, etc., que pueden ser secundarias a hipoperfusión o a la falta de sustrato, además de la encefalopatía hepática. Ocasionalmente el paciente séptico puede desarrollar alteraciones en el sistema nervioso central, con compromiso de las funciones superiores y del estado de conciencia, como consecuencia de hemorragias intracraneales secundarias a la coagulopatía o bien a la formación de absceso micótico.

Se ha hecho una revisión de lo que sucede en el Departamento de Terapia Intensiva en el Hospital A.B.C., así como una revisión de los conceptos más actuales del choque séptico. Después de este trabajo retrospectivo se han iniciado una serie de estudios prospectivos para evaluación de los esquemas terapéuticos así como de medidas preventivas, para así poder disminuir la frecuencia y mortalidad de este síndrome, que hoy sigue siendo un reto para cualquier persona que se encuentre trabajando en un área de cuidados intensivos.

## BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Carley JS., Brown RS., Woodward NW., See Tao Yao y Shoemaker WC.  
Comparison of hemodynamic responses to whole blood and plasma expanders in clinical traumatic shock.  
Surg.Gyn.Obst.: Nov., 1059, 1965.
- 2.- Page IH. y Jacobson ED.  
A physiologic approach to shock.  
New Engl. J. Med. 278:834, 1968.
- 3.- MacCannell KL., McNay JL., Meyer MB. y Goldberg LI.  
Dopamine in the treatment of hypotension and shock.  
New Engl. J. Med. 275:1389, 1966.
- 4.- Tarazi RC.  
Sympathomimetic agents in the treatment of shock.  
Ann. Int. Med. 81:364, 1974.
- 5.- Shoemaker WC.  
Cardiorespiratory patterns in complicated and uncomplicated septic shock.  
Ann. Surg. 174:119, 1971.
- 6.- Shoemaker WC.  
Sequential hemodynamic patterns in various causes of shock.  
Surg. Gyn. Obst. Marzo, 411, 1981.
- 7.- Krausz MM., Perel A., Eimerl D. y Cotev S.  
Cardiopulmonary effects of volume loading in patients in septic shock.  
Ann. Surg. 185:429, 1977.
- 8.- Weil MH. y Nishijima H.  
Cardiac output in bacterial shock.  
Am. J. Med. 64:920, 1978.
- 9.- Baue AE. y Chaundry IH.  
Prevention of multiple systems failure.  
Surg.Clin.North Am. 60:1167, 1980.
- 10.- Shoemaker WC. y Brown RS.  
The dilemma of vasopressors and vasodilators in the therapy of shock.  
Surg. Gyn. Obst. Enero, 51, 1971.
- 11.- Czech MP.  
Insulin action.  
Am. J. Med. 70:142, 1981.
- 12.- Wright CJ., Duff JH. y Mclean AF.  
Regional capillary blood flow and oxygen uptake in severe sepsis.  
Surg. Gyn. Obst. Abril, 637, 1971.

- 13.- Faden AI. y Holaday JW.  
Experimental endotoxin shock: The pathophysiological function of  
endorphins and treatment with opiate antagonists.  
J. Infect. Dis. 142:229,1980.
- 14.- Guillemin R., Vargo T., Rossier J., Minik S. y col.  
B-endorfin and adrenocorticotropin are secreted concomitantly by  
the pituitary gland.  
Science 197:1367,1977.
- 15.- Peters WP., Friedman PA., Johnson MW. y Mitch WE.  
Pressor effects of naloxone in septic shock.  
Lancet Marzo,529, 1981.
- 16.- Eickhoff TC.  
Nosocomial infections. A view: progress, priorities and  
prognosis.  
Am.J.Med. 70:381,1981.
- 17.- Fry DE., Garrison RN. y Polk HC.  
Clinical implications in Bacteroides bacteremia.  
Surg. Gyn. Obst. 149:189,1979.
- 18.- Miller SI., Wallace RJ., Mushner DM. y col.  
Hypoglycemia as a manifestation of sepsis.  
Am.J.Med. 68:649,1980.
- 19.- Moss GS. y Saletta JD.  
Traumatic shock in man.  
New Engl. J. Med. 290:724, 1974.
- 20.- Schumer W.  
Septic shock.  
J.A.M.A. 242:1906,1979.
- 21.- Weinstein L. y Klainer AS.  
Septic shock. Pathogenesis and treatment.  
New Engl. J. Med. 274:950,1966.
- 22.- Maki DG.  
Control of colonization and transmission of pathogenic bacteria  
in the hospital.  
Ann. Int. Med. 89(parte 2):777,1978
- 23.- Sen P., Kapila R., Chmel H., Armstrong D. y Louria DB.  
Superinfection: another look.  
Am.J.Med. 73:706,1982.
- 24.- Machiedo GW., LoVerne PJ., McGovern D. y Louria DB.  
Patterns of mortality in a surgical intensive care unit.  
Surg.Gyn.Obst. 152:757,1981.

- 25.- Kaplan RL., Sahn SA. y Petty TL.  
Incidence and outcome of the respiratory distress syndrome in gram negative sepsis.  
Arch. Intern. Med. 139:867,1979.
- 26.- Ashbaugh DG. y Petty TL.  
Sepsis complicating the acute respiratory distress syndrome.  
Surg.Gyn.Obst, 135:865,1972.
- 27.- Fein AM., Lippman M., Holtzman H. Eliraz A. y Goldberg SK.  
The risk factors, incidence and prognosis of ARDS following septicemia.  
Chest 83:40,1983.
- 28.- Duff JH., Groves AC., McLean APH., LaPointe R. y McLean LD.  
Defective oxygen consumption in septic shock.  
Surg. Gyn.Obst. Mayo,1051, 1969.
- 29.- Clowes GHA, O'Donell Tif., Ryan NT. y Blackburn GL.  
Energy metabolism in sepsis.  
Ann.Surg. 179:684,1974.
- 30.- Cerra FB., Siegel JH., Coleman B., Border JR. y McMenamy RR.  
Septic autocannibalism.  
Ann. Surg. 192:570,1981.
- 31.- Wilmore DW., Goodwin CW., Aulick LH. y col.  
Effect of injury and infection on visceral metabolism and circulation.  
Ann.Surg. 192:491,1981.
- 32.- Mizock B.  
Septic shock.  
Arch. Intern. Med. 144:579,1984.
- 33.- Houston MC., Thompson WL. y Robertson D.  
Shock: Diagnosis and management.  
Arch. Intern. Med. 144:2433,1984.
- 34.- Solomkin JS., Bauman MP., Nelson RD. y Simmons RL.  
Neutrophils dysfunction during the course of intra-abdominal infection.  
Ann. Surg. 194:9, 1981.
- 35.- Parker MM. y Parrillo JE.  
Septic shock.  
J.A.M.A. 250: 3324,1983.
- 36.- Kaufman BS., Rackow EC. y Falk JL.  
The relationship between oxygen delivery and consumption during fluid resuscitation of hypovolemic and septic shock.  
Chest 85:334,1984.

- 37.-Rui-Juan Xiu, Hammerschmidt DE., Coppe P. y Jacob SH.  
Anisodamine inhibits thromboxane synthesis, granulocyte and platelet aggregation.  
J.A.M.A. 247:1458,1982.
- 38.-Reines HD., Halushka JA., Cook JA. y Wise WC.  
Plasma thromboxane concentrations are raised in patients dying with septic shock.  
Lancet, Julio,174,1982.
- 39.-Christy JH.  
Treatment of gram negative shock.  
Am.J.Med. 50:77,1971.
- 40.-Corrigan JJ., Ray WL. y May N.  
Changes in the blood coagulation system associated with septicemia.  
New Engl.J.Med. 279:851,1968.
- 41.-Schumer W.  
Steroids in the treatment of clinical septic shock.  
Ann.Surg.184:333,1976.
- 42.-Sheagren JN.  
Septic shock and corticosteroids.  
New Engl.J.Med. 305:456,1981.
- 43.-Peterson PK.  
Host defense abnormalities predisposing the patient to infection.  
Am.J.Med. Mayo 15, 1984.
- 44.-Shoemaker WC., Mohr PA., Printen KJ., Brown RS. y col.  
Use of sequential physiologic measurements for evaluation and therapy of uncomplicated septic shock.  
Surg.Gyn.Obst. Agosto,245,1970.
- 45.-Cavanagh D., Knuppel RA., Sheperd JH. y col.  
Septic shock and the obstetrician/gynecologist.  
Suthern Med.J. 75:809,1982.
- 46.-Abraham E., Bland RD., Cobo JC. y Shoemaker WC.  
Sequential cardiorespiratory patterns associated with outcome in septic shock.  
Chest 85:75,1984.
- 47.-Jelenko C., Williams JB., Wheeler ML. y col.  
Studies in shock and resuscitation: use of hypertonic albumin containing fluid demand regimen (HALFD) in resuscitation.  
Crit.Care Med. 7:157,1979.
- 48.-Lowe RJ., Moss GS., Jilek J. y Levine HD.  
Crystalloid vs. colloid in the etiology of pulmonary failure after trauma.

Surgery 81;676,1977.

- 49.-Virgilio RW., Rice ChL., Smith DE. y col.  
Crystalloid vs. colloid resuscitation: is one better?  
Surgery 85;129,1979.
- 50.-Shoemaker WC., Hauser CJ.  
Critique of crystalloid vs. colloid therapy in shock and shock lung.  
Crit.Care Med. 7;117,1979.
- 51.-Weil MH., Henning RJ. y Puri VK.  
Colloid oncotic pressure: clinical significance.  
Crit. Care Med. 7;113,1979.
- 52.-Skillman JJ.  
The role of albumin and oncotically active fluids in shock.  
Crit.Care Med. 4;55,1976.
- 53.-Lowe RJ., Moss GS., Jilek J. y Levine HD.  
Crystalloid versus colloid in the etiology of pulmonary failure after trauma  
Crit.Care Med. 7;107,1979.
- 54.-Hauser CJ., Shoemaker WC., Turpin I. y Goldberg S.  
Oxygen transport, responses to colloids and crystalloids in the critically ill surgical patient.  
Surg.Gyn.Obst. 150;811,1980.
- 55.-Poole GV., Meredith JW., Fennel T. y Mills SA.  
Comparison of colloids and crystalloids in resuscitation from hemorrhagic shock.  
Surg.Gyn.Obst. 154;577,1982.
- 56.-Shine KI., Kuhn M., Young LS. y Tillisch JH.  
Aspects of the management of shock.  
Ann.Int.Med. 93;723,1980.
- 57.-Ngai SH., Berkowitz BA., Yang JC., HempsteadJ. y Spector S.  
Pharmacokinetics of naloxone in rats and in man.  
Anesthesiology 44;398,1976.
- 58.-Dirksen R., Otten MH., Wood GJ. y Verban CJ.  
Naloxone in shock.  
Lancet diciembre, 20, 1980.
- 59.-Raymond RM., Harkena JH., Stoffs WV. y Emerson TE.  
Effects of naloxone therapy on hemodynamics and metabolism, following a superlethal dosage of Escherichia coli endotoxin in dogs.  
Surg.Gyn.Obst. 152;159,1981.
- 60.-Postal J. y Schloerb PR.  
Cardiac depression in bacteremia.

Ann.Surg. 186;74,1977.

- 61.-Metildi LA., Shackford SR., Virgilio RW. y Peters RM.  
Crystalloid vs. colloid in fluid resuscitation of patients with  
severe pulmonary insufficiency.  
Surg.Gyn.Obst. 158;207,1984.
- 62.-Herndon DN., Abston S. y Stein MD.  
Increased thromboxane B2 levels in the plasma of burned and septic  
burned patients.  
Surg.Gyn.Obst.159;210,1984.
- 63.-Echenique MM., Bistran BR., Moldawer LL., Palombo JD., Miller MM.  
y Blackburne GL.  
Improvement in aminoacid use in the critically ill patient with  
parenteral formulas, enriched with branched chain aminoacid.  
Surg.Gyn.Obst. 159; 233,1984.
- 64.-Seyfer AE., Zajtchuk R., Hazlett DR. y Mologne LA.  
Systemic vascular performance in endotoxic shock.  
Surg.Gyn.Obst. 145;401,1977.
- 65.-Kwaan MH. y Weil MH.  
Differences in the mechanism of shock caused by bacterial  
infections.  
Surg.Gyn.Obst. Enero, 1969.
- 66.-Siegel JH., Cerra FB., Coleman B. y col.  
Physiological and metabolic correlations in human sepsis.  
Surgery 86;163,1979.
- 67.-Cerra FB., Siegel JH., Border JR. y col.  
Correlations between metabolic and cardiopulmonary measurements in  
patients after trauma, general surgery and sepsis.  
J. Trauma 19;621,1979.
- 68.-Beisel WR.  
Metabolic response to trauma.  
Ann.Rev.Med. 26;9,1975.
- 69.-Sibbald WJ., Paterson NAM., Holliday RL. y col.  
Pulmonary hypertension in sepsis.  
Chest 73;583,1978.
- 70.-Kreger BE., Craven DE., Carling PC. y McCabe WR.  
Gram Negative Bacteremia.  
Am.J.Med. 68;332,1980.
- 71.-Singer C., Kaplan MH., Armstrong D.  
Bacteremia and fungemia. Complicating neoplastic disease.  
Am.J.Med. 62;731,1977
- 72.-Schimpff S., Satterlee W., Young VM., Serpick A.

Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia.  
New Engl.J.Med. 284;1061,1971.

- 73.-Whitecar JP., Luna M., Bodoey GP.  
Pseudomonas bacteremia in patients with malignant diseases.  
Am.J.Med.Sci.260;216,1970.
- 74.-Klastersky J., Meunier-Carpentier F., Prevost JM.  
Significance of antimicrobial synergism for the outcome of gram negative sepsis.  
Am.J.Med.Sci.273;157,1977.
- 75.-Klastersky J., Henry A., Hensgens C., Daneau D.  
Gram negative infections in cancer.  
J.A.M.A. 227;45,1974.
- 76.-Levine AS, Graw RH., Young RC.  
Management of infections in patients with leukemia and lymphoma.  
Semin. Hematol. 9;141,1972.
- 77.-Armstrong D., Young LS., Meyer RD., Blevins AH.  
Infectious complications of neoplastic disease.  
Med. Clin. North Am. 55;729,1971.
- 78.-Kraeger BE., Craven DE. y McCabe WR.  
Gram negative bacteremia.  
Am.J.Med. 68;344,1980.
- 79.-McCabe WR., Jackson GB.  
Gram negative bacteremia.  
Arch.Intern.Med. 110;856,1962.
- 80.-Young LS., Martin WJ., Mayer RD. y col.  
Gram negative rod bacteremias: microbiology, immunologic, and therapeutic considerations.  
Ann.Intern.Med. 86;456,1977.
- 81.-Schimpff SC, Aisner J.  
Empiric antibiotic therapy.  
Cancer Treat.Rep. 62;673,1978.
- 82.-Tattersall MH., Spiers ADS., Darrell JH.  
Initial therapy with combination of five antibiotics in febrile patients with leukemia and neutropenia.  
Lancet 6;162,1972.
- 83.-Anderson ET., Young LS., Hewitt WL.  
Antimicrobial synergism in the therapy of gram negative rod bacteremia.  
Chemotherapy 24;45,1978.
- 84.-Yoshikawa T., Tanaka KR., Guze LB.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Infection and disseminated intravascular coagulation.  
Medicine 50:237,1971.