

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

119
2ej

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA I.M.S.S.
Terapia Intensiva Pediatrica

EVALUACION DE UN ALGORITMO DE MANEJO DEL SHOCK SEPTICO EN NIÑOS

TESIS CON VALOR DE CREDITO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

P E D I A T R A

P R E S E N T A :

DRA. MA. ELENA MENDOZA HERNANDEZ

Asesor: Dr. Remigio Antonio Velis Pinto





Universidad Nacional
Autónoma de México



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

★ INTRODUCCION	1
★ OBJETIVO	2
★ ANTECEDENTES CIENTIFICOS	3
★ HIPOTESIS	9
★ IDENTIFICACION DE VARIABLES	10
★ MATERIAL Y METODO	11
★ RESULTADOS	14
★ DISCUSION	34
★ CONCLUSIONES	38
★ BIBLIOGRAFIA	39

INTRODUCCION

El shock séptico es un problema clínico común en las Unidades de Terapia Intensiva. Hay dos consecuencias fisiopatológicas - mayores de la sepsis: 1º daño tisular local que puede causar - isquemia e inflamación, y 2º efectos sistémicos inducidos por mediadores que son liberados como resultado de la respuesta in flamatoria local (1)

En la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) del HG CMR del 15 al 20% del total de ingresos son debidos a shock séptico.

Existe un algoritmo de manejo (Fig.1) del shock séptico. Subjetivamente se ha observado que su aplicación tiene efectos benéficos tanto en la morbilidad como en la mortalidad.

Actualmente no se conocen las consecuencias del tratamiento en las distintas etapas del algoritmo; ante esto surge el interés de evaluar la sobrevida, reaparición del shock y causas de mortalidad en los pacientes pediátricos con esta patología.

OBJETIVO

Conocer las consecuencias de las distintas etapas de un algoritmo de tratamiento del shock séptico en pacientes pediátricos en cuanto a sobrevida, reaparición del shock y causas de mortalidad.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

El shock séptico es un síndrome clínico caracterizado por insuficiencia circulatoria e inadecuada perfusión tisular. Muchos factores patogénicos están involucrados e incluyen efectos directos cardiovasculares de las endotoxinas y otros productos bacterianos, activación de sistemas tales como complemento, coagulación y kalicreína (1), ésta a su vez, induce la liberación de bradiquinina, que es un potente agente hipotensor (2)

Otras sustancias hipotensoras que son estimuladas por la presencia de endotoxinas son las fosfolipasas A, que se refieren producen una disminución en el número de sitios de unión de los receptores β -adrenérgicos, además juega un papel importante en la regulación de la función y estructura de las membranas (3)

En años recientes se ha identificado al Factor de Necrosis Tumoral (FNT), también llamado caquectina, citoquina que es producida por los monocitos y macrófagos principalmente. Entre sus principales efectos se mencionan los siguientes; producción y liberación de pirógenos endógenos del Sistema Nervioso Central, aumenta la producción de leucotrienos, IL-1, colagenasa, tiene actividad procoagulante, efectos tóxicos sobre las células (4). Induce la producción de AMPc, prostaglandinas, principalmente PGE2, que son los principales metabolitos en la vía de la ciclooxigenasa (5)

El FNT es uno de los principales mediadores en la Falla Orgánica Múltiple (FOM), actuando sobre todo a nivel cardiovascular, pulmonar y renal, que en etapas tardías del shock, es un verdadero problema clínico primario y causa de mortalidad (6). Dentro de las alteraciones cardíacas se ha demostrado por medio de radionúclidos y ecocardiograma, que el patrón característico del shock séptico consiste en una disminución inicial en la Fracción de Eyección del ventrículo izquierdo que ocurre en las primeras 24 horas del shock, asociado con aumento de los volúmenes al final de la sístole y diástole de ambos ventrículos (7), así mismo existe una dilatación del ventrículo izquierdo transitoria, y la presión venosa central, presión pulmonar en cuña se encuentran disminuidas (8)

La falla respiratoria es una complicación frecuente del shock séptico

observándose en 30 a 80% de los casos. Existe una hipoxemia severa, edema pulmonar, hipertensión pulmonar. Hay alteraciones de la contragilidad diafragmática, la debilidad de los músculos inspiratorios ha sido reportada a nivel experimental durante la infección bacteriana. La insuficiencia renal se desarrolla tardíamente y esta relacionada en parte a cortocircuitos intrarrenales, puede existir glomerulonefritis por depósitos de complejos inmunes (9)

La persistencia de una perfusión severa así como de un foco infeccioso conllevan a un estado hipermetabólico, encontrándose aumentado hasta un 170-200 % del basal. Este estado se caracteriza por hiperglucemia, cetonemia, lipogénesis principalmente hepática, hipercatabolismo proteico particularmente a nivel muscular y vísceras abdominales, lo que lleva a un "autocanibalismo", se refiere que esto puede estar en relación con mediadores tales como IL-1 y factor inductor proteolítico (10)

En general los pacientes con shock séptico progresan en dos fases; la primera es la fase hiperdinámica durante la cual existe vasodilatación periférica, gasto cardíaco normal o alto y formación de cortocircuitos que se piensa sean debidos a la presencia de mediadores tales como endorfinas, monoquinas y prostaciclina liberadas en respuesta a la infección. El gasto cardíaco esta elevado en un intento para mantener una adecuada perfusión sistémica. En la segunda fase llamada hipodinámica la piel del paciente se encuentra fría, el gasto cardíaco esta disminuido por acción de mediadores vasoconstrictores (leucotrienos, tromboxano), produciendo aumento de la resistencia vascular sistémica y subsecuentemente disminución de la perfusión tisular. A su vez la combinación de vasoconstricción y formación de trombos debido a agregación plaquetaria, disminuyen la entrega de Oxígeno, se inicia el metabolismo anaeróbico y a una Acidosis láctica (11)

El tratamiento del shock séptico esta encaminado a mejorar la entrega de oxígeno celular y mantener una adecuada perfusión tisular. En un intento de alcanzar estos objetivos, la expansión de volúmen intravascular con coloides frecuentemente son utilizados. En 1984 Kaufman y col. demostraron un aumento en la entrega de O₂ con incremento en el consumo del mismo por los tejidos, posterior al tratamiento hídrico durante el shock séptico (12)

Carcillo y col. observaron una sobrevivencia significativa posterior a la administración rápida y agresiva de coloides (40 ml/k) en la primera hora de tratamiento, no observando riesgo de edema agudo pulmonar cardiogénico (13)

Por otro lado la detección de receptores opioides llevó al descubrimiento de las endorfinas con acciones moduladoras sobre varios mecanismos homeostáticos. Las endorfinas son liberadas en situaciones de stress, afectando el estado circulatorio produciendo hipotensión arterial (14). Los opioides son liberados a partir de la hipófisis, glándulas adrenales ganglios y nervios simpáticos. Hace más de 35 años Lowenstein y Fishman sintetizaron a la naloxona, uno de los más poderosos antagonistas de los opioides. Su vida media es corta con duración aproximada de 60 minutos, revierte los efectos de las endorfinas estabilizando la tensión arterial (T/A) (15), la presión arterial media (PAM) y el Índice Cardíaco (IC). Otros investigadores han reportado aumento de la glucosa sérica y del AMPc (16), además disminuye la dilatación del esfínter capilar, aumenta el gasto cardíaco (GC) por bloqueo directo del receptor de las endorfinas y facilita el efecto de las catecolaminas (17)

De María y col. reportan que la naloxona no tiene efecto en la estabilización de la T/A durante el tratamiento del shock séptico (18) Recientemente se ha reportado el uso de la naloxona a dosis inicial de 30 mcg/k, seguido de una infusión de 200 mcg/k/hora, observándose un incremento significativo de la PAM, IC, presión capilar pulmonar y resistencia vascular sistémica (19)

Otro grupo de agentes farmacológicos utilizados para mejorar la sobrevida de estos pacientes son los corticosteroides, los cuales continúan siendo controversiales en cuanto a su utilización (20). Se menciona que de todas las hormonas esteroideas, los glucocorticoides (Gc) tienen las acciones biológicas de mayor rango en el cuerpo humano. Estas acciones biológicas son iniciadas por la unión de la hormona al receptor citoplásmico soluble. Todas las células nucleares contienen receptores de Gc. Así uno de los principales mecanismos de acción de los Gc es que dosis masivas de estos pueden mantener la reacción de las células blanco por aumento en la producción de los receptores de los Gc. El mecanismo de disminución de estos receptores no es bien entendido, se ha postulado que las moléculas de los recep-

tores pueden desintegrarse bajo condiciones de disfunción metabólica celular (21)

Dentro de los probables mecanismos benéficos de los corticoides se mencionan los siguientes: estabilización de la membrana celular y lisosomal (22), previenen o revierten la maldistribución del flujo sanguíneo ya que producen vasodilatación regional aumentando así la perfusión, estimulan la defensa del huésped, por aumento en el número de neutrófilos circulantes. Inhiben la agregación granulocítica por inhibición del complemento, previenen la marginación, degranulación y fragmentación de los leucocitos. Mejora la contractilidad miocárdica, el GC aumenta, así como el flujo sanguíneo coronario. En cuanto a sus acciones metabólicas estimulan la gluconeogénesis hepática, aumenta los niveles de glucosa y glucógeno séricos. Previenen o disminuyen las lesiones morfológicas del hígado, pulmón, riñón y glándulas adrenales.

El uso temprano de los Gc y antibióticos previenen el deterioro de la función mitocondrial del cerebro y riñón, por lo que deben ser administrados en forma temprana para que puedan ser efectivos (23)

Shummer reportó que grandes dosis de Gc no deprimen la fagocitosis leucocítica (24). Mottsay y col. demostraron la utilidad de los corticoides en pacientes con shock séptico, así mismo Christy reportó una sobrevida del 82% en pacientes que recibieron corticosteroides (25)

Se ha mencionado que la administración de corticoides antes de la inyección de endotoxinas a nivel experimental, previene la liberación del FNT y la toxicidad mediada por endotoxinas (26). En 1990 Marks y col estudiaron la utilidad de la metilprednisolona sobre el FNT, refiriendo que la liberación de este factor ocurre antes de que aparezcan los signos clínicos del shock séptico, concluyendo que la droga debe ser administrada antes del inicio de los síntomas clínicos (27) Los efectos secundarios que se describen incluyen: infecciones severas secundarias a depresión del sistema inmune (22)

Blaisdell en 1981 reportó que los Gc pueden inhibir la respuesta quimiotáctica y la actividad bactericida de los granulocitos y que pueden deprimir la respuesta inmune aún después de cortos períodos de tratamiento. Hay reportes que muestran que el uso prolongado de esteroides causa erosiones gástricas que producen hemorragias, diabetes

hiperosmolar, psicosis, arritmias y superinfecciones (23)

Por otro lado en 1987 se realizó un estudio con la aplicación de metilprednisolona (30 mg/k) concluyendo que dosis tempranas no disminuyen significativamente la mortalidad de los pacientes con sepsis sistémica (28). Luce y col. en 1988 reportan que la metilprednisolona no previene la activación del complemento, aunque una explicación a esto es que la droga no fue administrada en etapas lo suficientemente tempranas para prevenir la activación de éste (29)

En la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) del Hospital General C.M.R. se demostró la utilidad de la naloxona y metilprednisolona en el tratamiento del shock séptico, observando normalización de la diferencia de temperaturas, diferencia porcentual de hematócritos y llenado capilar con significación estadística. Así mismo la naloxona disminuyó la diferencia arterio-venosa de O₂ a lo normal, mejoró la T/A a lo normal con diferencia estadísticamente significativa en relación a la administración de metilprednisolona, que dejó la TAM por debajo de lo normal. En ninguno de los 2 grupos hubo modificación de la frecuencia cardiaca y del lactato sérico (30)

Generalmente posterior al uso de líquidos, el GC se encuentra elevado y la resistencia vascular disminuida, entonces es necesario aumentar la presión sanguínea periférica por medio de la administración de catecolaminas (31)

La dopamina es un precursor de la norepinefrina que ejerce un efecto cronotrópico e inotrópico positivos (32). A dosis bajas tiene efecto vasodilatador a nivel renal y mesentérico, mejora la contractilidad ventricular y el GC por sus propiedades α y β adrenérgicas. A dosis más altas (15-20 mcg/k/min) aumenta la resistencia vascular sistémica por estimulación de los receptores α , resultando en un incremento de la T/A sistémica (31)

A causa de estos efectos la dopamina ha sido utilizada en pacientes pediátricos con shock séptico a partir de 1978, observando aumento del flujo sanguíneo coronario, mejorando la eficiencia del músculo cardíaco (33). También se reporta un mejor consumo de O₂ corporal total resultado de una adecuada entrega de O₂ y un IC aumentado (31)

En la UTIP del HG CMR se aplicó dopamina a un grupo de lactantes con shock séptico hipodinámico a dosis de 5 mcg/k/min, encontrándose efecto benéfico sobre la actividad miocárdica y la T/A sin producir vaso-

dilatación ni vasoconstricción y con acción importante sobre la oliguria que presentan estos pacientes. El efecto δ selectivo a riñón permite vasodilatación en esta área y evita la necrosis tubular renal (17). La dobutamina es otra amina simpaticomimética utilizada en el shock séptico, tiene semejanza química con la dopamina. Es un agente de acción directa con selectividad para los receptores β_1 (34). Tiene efecto inotrópico positivo, con dilatación de los vasos periféricos, aumenta la PAM, disminuye la diferencia del contenido alveolo-arterial de O_2 , así mismo debido a que mejora el GC sin aumento en la frecuencia cardíaca y que no aumenta la demanda de O_2 a nivel del miocardio, la dobutamina puede ser la droga de elección para los estados de bajo gasto cardíaco (35)

En 1986 Reuse y col. compararon los efectos de la dopamina y dobutamina en 8 pacientes a dosis de 5-6 mcg/k/min para ambas drogas, reportando que la fracción de eyección del ventrículo derecho fue ligeramente mayor con la dobutamina (36)

Otras medidas encaminadas a mejorar el consumo de O_2 es la transfusión sanguínea, la cual está indicada en pacientes con hemoglobina disminuida. La disponibilidad del O_2 y la sobrevida es mayor en estos pacientes con hematocritos en rango de 27 a 30% (37). Estudios recientes en niños con shock séptico indican que hay una mejora significativa en la entrega de O_2 , por aumento del flujo sanguíneo e incremento de la Hb, aumentando su utilización (38,39)

Por último en pacientes que presentan varios episodios de shock o cuando este sea de difícil control a pesar de las medidas terapéuticas llevadas a cabo, la exanguinotransfusión está indicada, teniendo como objetivos primordiales: extracción de endotoxinas, retiro de la circulación de la sustancia depresora del miocardio, suministro de plaquetas, glóbulos rojos, leucocitos, inmunoglobulinas y complemento (17)

Otras medidas terapéuticas recientes son: 1) aplicación de anticuerpos monoclonales contra endotoxinas, FNT e IL (40). 2) uso de pentoxifilina refiriéndose que mejora la microcirculación, estimula la actividad antiagregante del endotelio vascular, ejerce un efecto inhibitorio en la generación de aniones superóxido (41), y uno de los más importantes disminuye la producción de FNT (42). 3) aporte temprano de nutrientes en especial glutamina que protege a las células endoteliales del daño oxidante (43,44)

HIPOTESIS

Las diferentes etapas del Algoritmo de manejo son efectivas -
en el tratamiento del shock séptico.



IDENTIFICACION DE VARIABLES**a. Independientes**

- Coloides
- Naloxona
- Metilprednisolona
- Dopamina
- Dobutamina
- Paquete globular menor de 72 horas
- Exanguinotransfusión

b. Dependiente

- Morbimortalidad

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron todos los pacientes pediátricos cuyas edades y sexos se encuentran en la tabla 1, entre el período comprendido entre Abril de 1989 y Diciembre de 1990 que reunieran criterios de inclusión, que presentaran datos clínicos y de laboratorio de shock séptico hipodinámico:

- ★ Diferencia arterio/venosa > 580% de los casos
 - ★ Diferencia de temperatura c/p >1 °C 90% de los casos
 - ★ Diferencia de hematocritos > 5 85% de los casos
 - ★ Llenado capilar > 3" 100% de los casos
 - ★ Taquicardia arriba de la percentila 95 para edad .85% de los casos
 - ★ T/A debajo de la percentila 3 para edad y sexo ..89% de los casos
- Se excluyeron a los pacientes que presentaron datos clínicos de shock pero en quienes no se llevó a cabo al algoritmo en forma estricta.

Método: Una vez captados los datos de shock que sirvieron para su inclusión en el estudio, se captaron en hojas especiales la secuencia y respuesta al tratamiento en las distintas fases del algoritmo (fig.1):

- ◊ Primera fase: Coloides
Naloxona (100 mcg/k)
Metilprednisolona (30 mcg/k)
- ◊ Segunda fase: Dopamina (5 mcg/k/min)
Dobutamina (5-20 mcg/k/min)
- ◊ Tercera fase: Transfusión de paquete globular . 72 horas
- ◊ Cuarta fase: Exanguinotransfusión

Se captaron evolución final con recaídas de shock y el diagnóstico de fallecimiento y si ocurrió o no en shock.

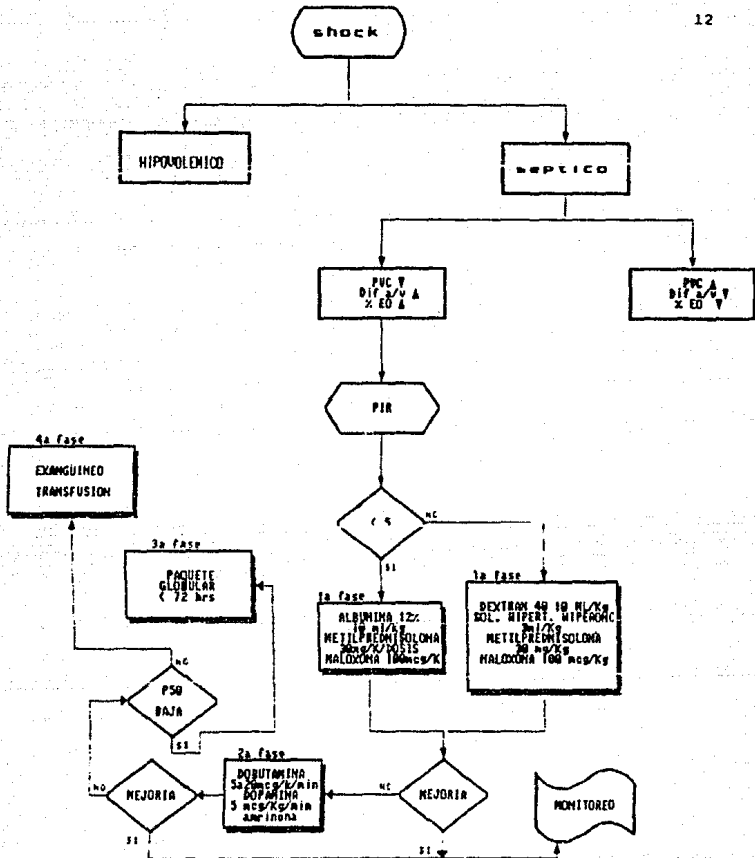


FIGURA 1

TABLA 1

Tabla de edades y sexos de pacientes estudiados

<u>CASO</u>	<u>EDAD</u>	<u>SEXO</u>
1	5 m	M
2	3 m	M
3	7 a	F
4	7 m	M
5	2 a	M
6	5 m	M
7	1 m	M
8	12 m	M
9	2 m	F
10	2 a	M
11	4 a	M
12	10 m	M
13	11 m	F
14	1 m	M
15	2 m	M
16	7 m	F
17	8 m	M
19	5 a	M
20	13 m	M
21	7 m	M
22	4 m	M
23	18 m	M
24	2 m	F
25	1 m	F
26	3 m	M
27	6 m	M
28	13 m	F
29	5 m	M
30	20 m	M
31	8 m	F
32	3 m	M
33	2 m	M
34	10 m	M
35	12 m	M

RESULTADOS

Se estudiaron 35 niños, la edad promedio de presentación fue de 12.7 meses, el sexo predominante fue el masculino con una proporción de 2.8:1 (tabla 1). 77% de los niños presentaron dos focos infecciosos evidentes y el 23% restante más de dos focos infecciosos. Se diagnosticó sepsis en el 77% del total de niños. El 51% presentó infección gastrointestinal y el mismo porcentaje bronconeumonía. Se documentó meningococcalitis en 17%, sepsis abdominal en 14.2%, y quemaduras en 11.4% del total (Cuadro 1)

De las complicaciones presentadas en 54% se documentó acidosis metabólica, casi un 30% del total presentó Insuficiencia Renal Aguda, 22% del total cursó con Coagulación Intravascular Diseminada, 31% con Sangrado de Tubo Digestivo y 22% con crisis convulsivas (Cuadro 1).

En cuanto a la respuesta al tratamiento en las distintas fases del algoritmo, se observó que el 60% de los pacientes respondieron satisfactoriamente en la primera fase. En la segunda fase el porcentaje fue de 34% y para la tercera y cuarta fase correspondió a cada una - el 5.7% (Cuadro 2, Figura 2)

La evolución clínica de los pacientes que recibieron la primera fase de tratamiento fue la siguiente: El porcentaje de sobrevivencia fue 61%. Presentaron nuevo shock el 23% de los pacientes en las primeras 24 horas y el 28% después de 24 horas. El 47% del total de pacientes que recibieron manejo en esta etapa no presentó nuevo shock. La mortalidad fue de 38%, de éste porcentaje al 19% correspondió a otras causas ajenas al shock y el 18.9% fueron debidas a éste, ocurriendo el 4.7% de las muertes en las primeras 24 horas y el 14.2% posterior a las 24 horas (Cuadro 3, Figuras 3.4,5)

En la segunda fase de manejo el porcentaje de sobrevivencia fue de 38%. No presentaron nuevo shock el 61% del total. Se presentó nuevo shock en 30% durante las primeras 24 horas y ninguno después de las 24 horas. Fallecieron en shock el 30.6%, siendo el 15.3% en las primeras 24 horas y la misma proporción para después de 24 horas. El porcentaje de defunciones por otras causas fue de 30.6%, de éstos el 7.6% ocurrió en las primeras 24 horas y el 23% restante posterior a las 24 horas. La mortalidad global en esta fase de tratamiento fue del 61%. Cuadro 4, Figuras 6,7,8)

Los resultados en la tercera fase son los siguientes: El porcentaje de sobrevivencia fue de 100%, ningún paciente presentó nuevo shock y la mortalidad fue de 0%. (Cuadro 5, Figuras 9,10)

En la cuarta fase de tratamiento el 50% de los pacientes presentaron shock en las primeras 24 horas y el 50% después de 24 horas. En cuanto a defunciones, el 50% murió en shock en las primeras 24 horas y el mismo porcentaje después de las 24 horas. La mortalidad fue del 100%. (Cuadro 6, Figuras 11,12,13)

Cuadro 1

Diagnostico de los pacientes con Shock Séptico que se manejaron en el estudio.

Caso	Sepsis	DEPI	Fracones-Fiebre	Meningocefalia	Sepsis Abdominal	Hemorragia Intracraniosa	CID	I. R. A.	S. T. D	Acidosis Metabólica	Crisis Convulsivas	Quemaduras
1	X	X					X			X	X	
2	X		X		X			X		X		
3			X									X
4	X			X						X		
5	X		X					X				
6	X		X			X						
7	X	X								X		
8	X		X					X		X		
9	X	X	X				X		X	X		
10	X									X		X
11	X							X	X			
12	X						X	X				
13	X	X					X			X		
14		X				X			X	X	X	
15			X	X		X				X		
16	X	X	X				X		X		X	
17	X	X	X									
18		X	X									
19			X		X		X		X			
20	X				X							
21	X	X					X	X		X		
22	X		X	X				X			X	
23	X	X								X		
24	X	X		X							X	
25	X		X			X				X		
26	X		X						X			X
27	X	X							X	X	X	
28		X	X							X		
29	X			X		X		X			X	
30	X	X					X	X	X	X		
31	X	X		X							X	
32	X	X								X		
33	X		X					X		X		X
34		X	X						X			
35		X	X						X	X		

Cuadro 2

Respuesta inicial al tratamiento de pacientes con Shock Séptico
en las distintas fases del algoritmo de manejo.

17

Caso	1ª Fase	2ª Fase	3ª Fase	4ª Fase
1	X			
2	X			
3	X			
4	X			
5		X		
6		X		
7		X		
8	X			
9	X			
10		X		
11				X
12				X
13		X		
14	X			
15	X	X		
16	X			
17	X	X		
18	X			
19	X			
20	X			
21	X			
22	X			
23	X			
24	X			
25	X			
26	X			
27	X			
28	X			
29		X		
30		X		
31		X		
32		X		
33		X		
34			X	
35			X	
Total	21	12	2	2
%	60 %	34 %	5.7 %	5.7 %

Porcentaje de pacientes que respondieron inicialmente al manejo del Shock Séptico independientemente de la mortalidad posterior.

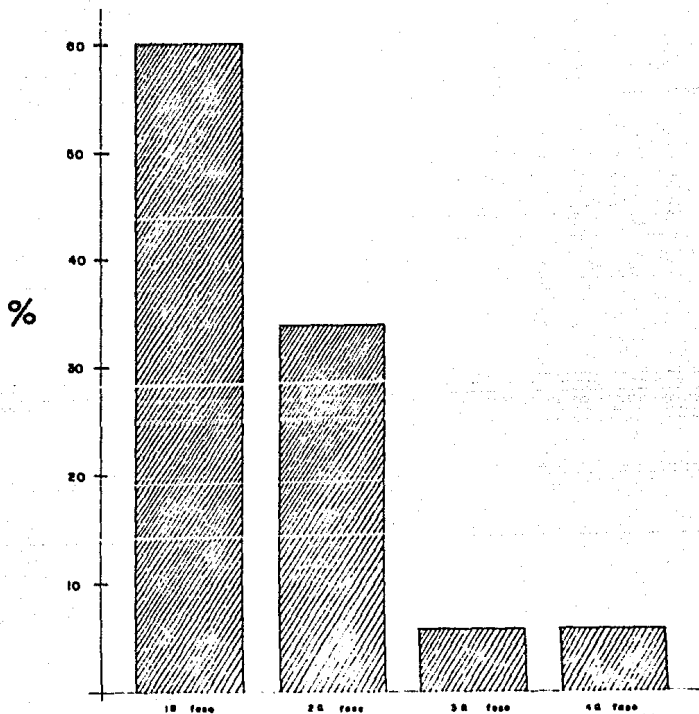


Figura 2

Cuadro 3

19

Evolución de pacientes en Shock que recibieron manejo de primera fase.
 (Coloides, Naloxona, Metilprednisolona)

Caso	Sobrevivió	No presenta nuevo Shock	Presenta nuevo Shock		Fallecieron				Mortalidad
			< 24 hs	> 24 hs	En Shock		Otras causas		
					< 24 hr	> 24 hr	< 24 hr	> 24 hr	
1			X		X				X
2				X		X			X
3				X		X			X
4			X					X	X
5				X				X	X
6			X			X			X
14	X	X							
15	X		X						
16	X			X					
17	X			X					
18	X	X							
19	X	X							
20	X	X							
21			X					X	X
22				X				X	X
23	X	X							
24	X	X							
25	X	X							
26	X	X							
27	X	X							
28	X	X							
Total 21	13	10	5	6	1	3	0	4	6
% de 21 casos	61 %	47 %	23 %	28 %	4.7 %	14.2 %	0	19 %	38 %

Evolucion de pacientes en Shock que recibieron manejo de la fase.
(Coloides, Naloxona, Metilprednisolona)

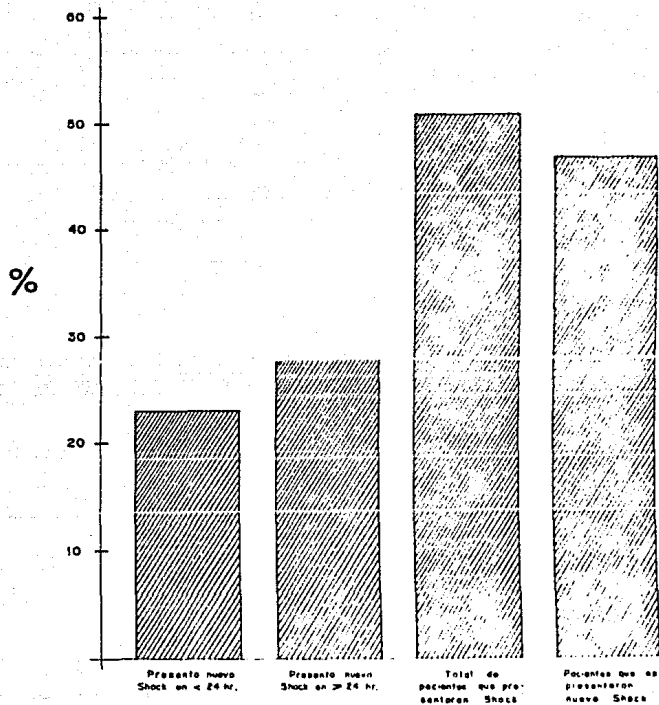


Figura 3

Evolución de pacientes en Shock que recibieron manejo de 19 fase.
(Catolida, Nitaxona, Metilprednisolona)

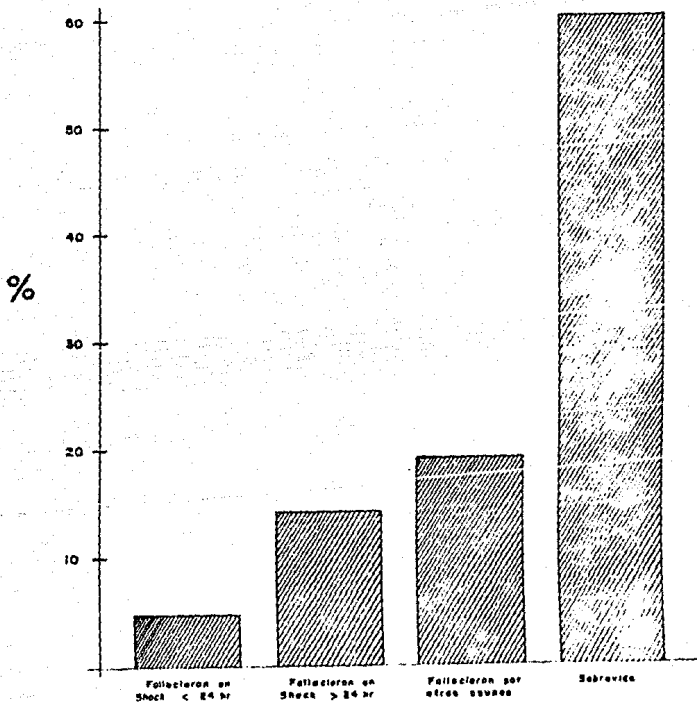


Figura 4

Tabla de defunciones en 12 fase de manejo.
(Coloides, Naloxone, Metilprednisolona)

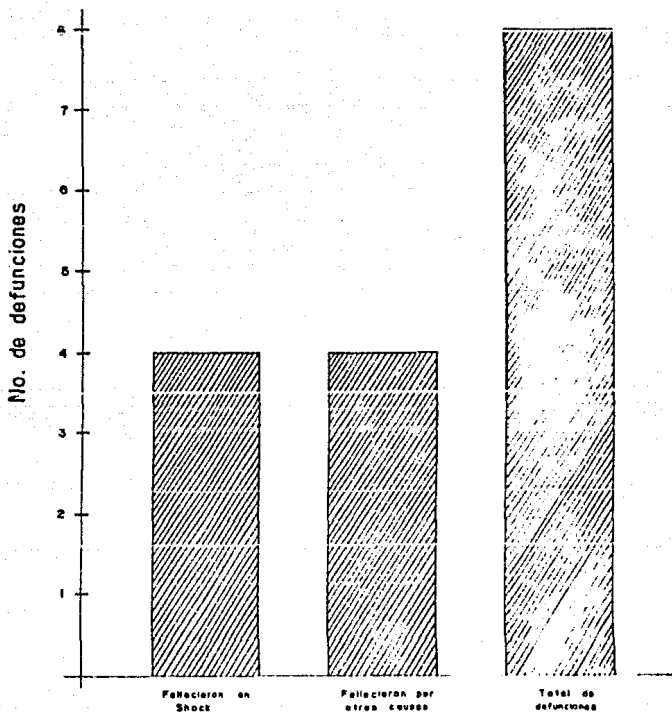


Figura 5

Cuadro 4

Evolución de pacientes que recibieron manejo de segunda fase.
(Dopamina - Dobutamina)

Caso	Sobrevivió	No presento nuevo Shock	Presente nuevo Shock		Fallaron				Mortales
			< 24 hr	> 24 hr	En Shock		Otras causas		
					< 24 hr	> 24 hr	< 24 hr	> 24 hr	
6			X					X	X
7		X			X				X
8		X				X			X
9						X			X
10			X		X				X
11		X						X	X
15	X		X						
17	X	X							
20		X						X	X
30		X					X		X
31	X	X							
32	X	X							
33	X		X						
Total 13	5	8	4	0	2	2	1	3	8
% de 13 casos	38 %	61 %	30 %	0	15.3 %	15.3 %	7.6 %	23 %	61 %

Evolución de pacientes que recibieron manejo de 2^o fase.
(Dopamina - Dobutamina)

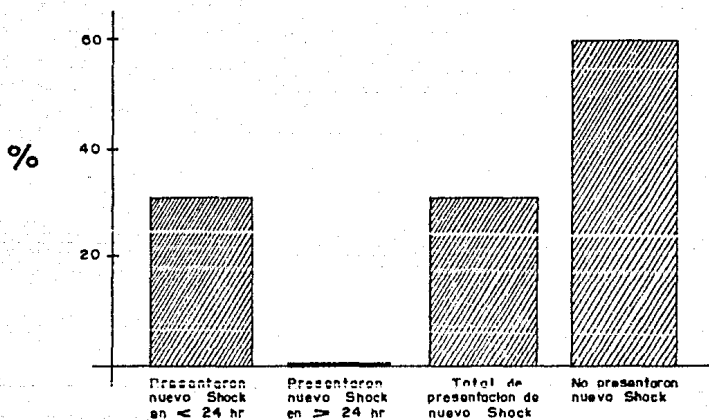


Figura 6

Evolucion de pacientes que recibieron manejo de 2^o fase.
(Dopamine - Dobutamina)

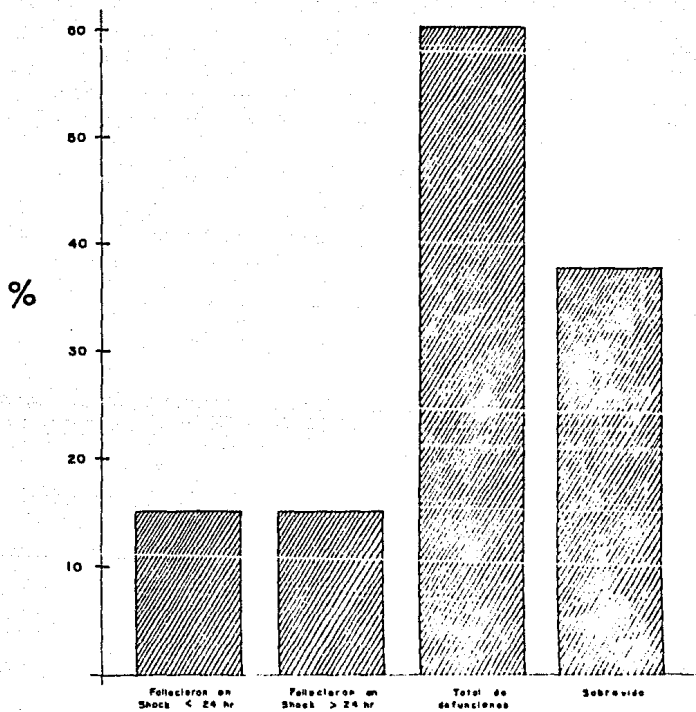


Figura 7

Tabla de defunciones en 2ª fase de manejo.
(Dopamina - Dobutamina)

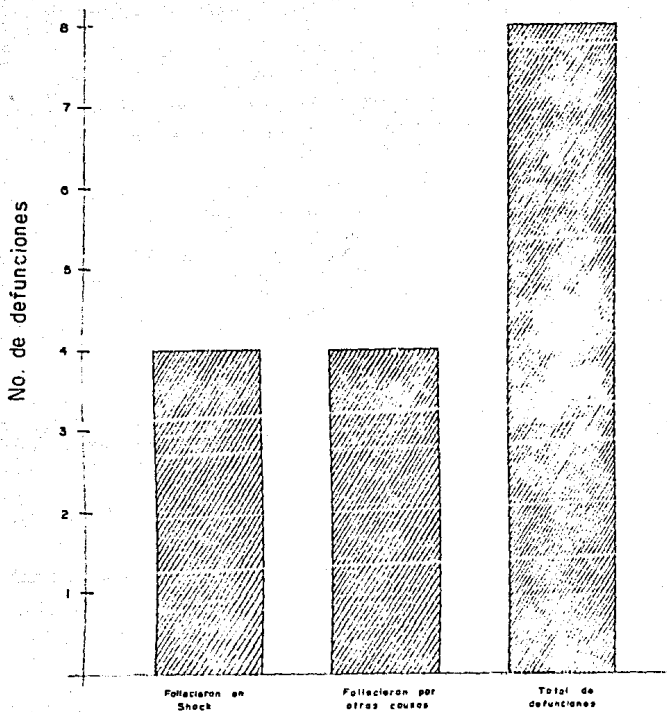


Figura 8

Cuadro 5

Evaluación de pacientes que recibieron manejo de tercera fase.
(Transfusión P.O.)

Caso	Sobrevivió	No presenta nuevo Shock	Presenta nuevo Shock		Fallecieron				Mortalidad
			< 24 hr	> 24 hr	En Shock		Otras causas		
					< 24 hr	> 24 hr	< 24 hr	> 24 hr	
34	x	x							
35	x	x							
Total 2	2	2							
% de 2 casos	100 %	100 %	0	0	0	0	0	0	0

Evolución de pacientes que recibieron manejo de 3ª fase.
(Transfusión de P.G.)

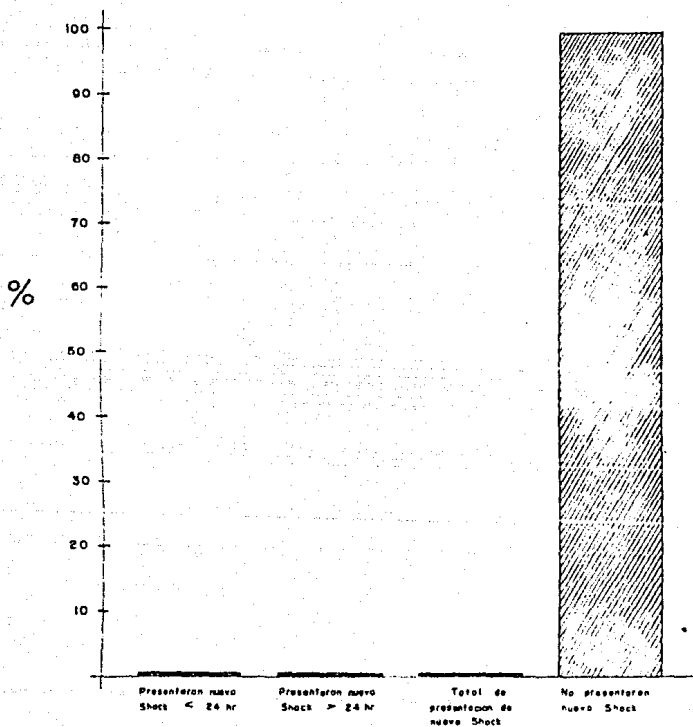


Figura 9

Evolución de pacientes que recibieron manejo de 3ª fase.
(Transfusión de P.G.)

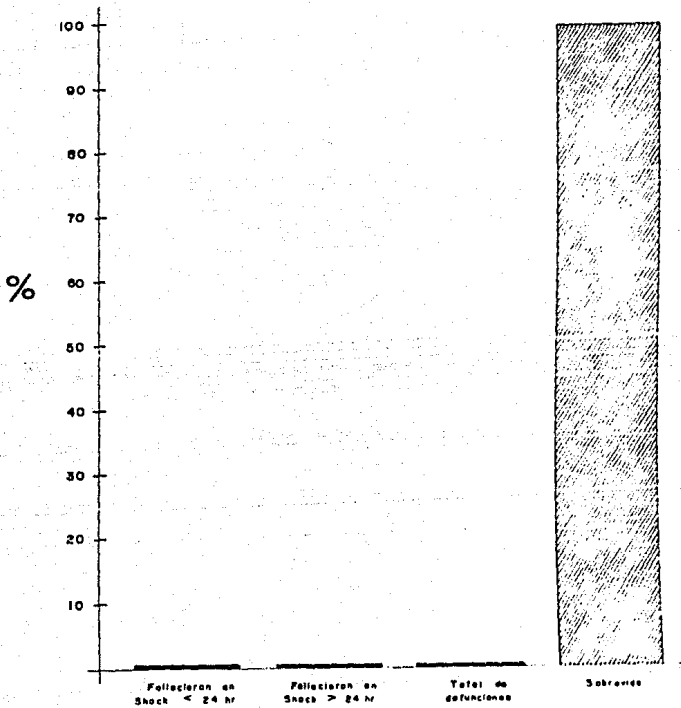


Figura 10

Cuadro 6

Evolución de pacientes que recibieron manejo de cuarta fase.
(Exanguinotransfusión)

Caso	Sobreviva	No presenta Nuevo Shock	Presenta nuevo Shock		Fallaron				Mortalidad
			< 24 hr	> 24 hr	En Shock		Otras causas		
					< 24 hr	> 24 hr	< 24 hr	> 24 hr	
11			X		X				X
12				X		X			X
Total 2			1	1	1	1			2
% de 2 casos			50 %	50 %	50 %	50 %			100 %

Evaluación de pacientes que recibieron manejo de 4^a fase.
(Exanguinotransfusión)

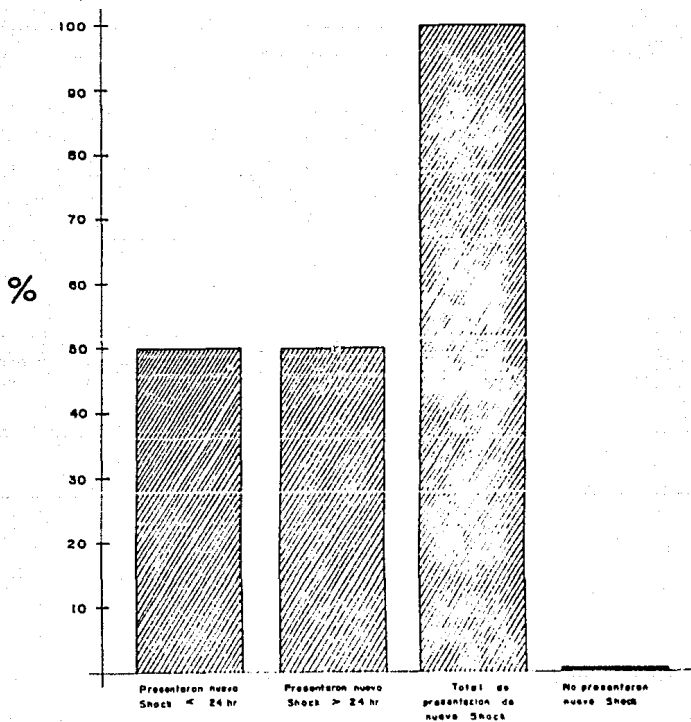


Figura 11

Evaluación de pacientes que recibieron manejo en 4ª fase.
(Exanguinotransfusión)

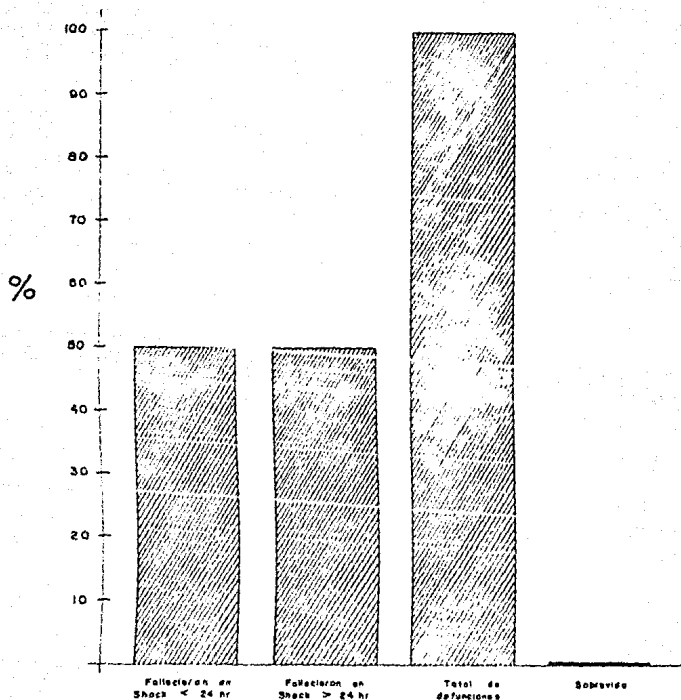


Figura 12

Tabla de defunciones en 4^a fase de manejo.
(Exanguinotransfusión)

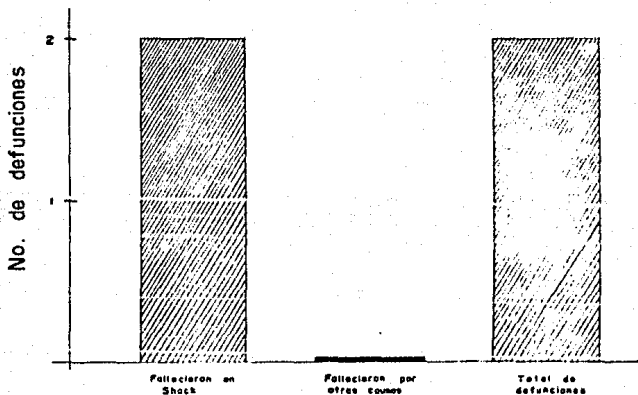


Figura 13

DISCUSION

Una de las intenciones más importantes que buscamos en el presente trabajo era conocer la magnitud de la respuesta en las manifestaciones clínicas del shock a la administración de metilprednisolona y naloxona junto con coloides por la amplia discusión que existe a nivel clínico en la bibliografía en cuanto a estos dos medicamentos (18,19,21,22,28,29).

Se sabe que los esteroides bloquean la acción de la fosfolipasa A(45) con lo que impiden la liberación de Prostaglandinas, que son los segundos mensajeros del FNT (5,46). Además bloquea la acción del FNT. Tracey originalmente estableció que su utilidad era como preventivo antes de la aplicación de las endotoxinas (47), posteriormente Zonghai Han y Renbao demostraron que la respuesta depende de la presencia de receptores intracelulares, que estos disminuyen en los primeros minutos del shock, por lo que recomiendan la aplicación temprana de esteroides para obtener buenos resultados (21). Marks posteriormente demuestra que a nivel clínico los esteroides son capaces de bloquear al FNT cuando se aplican tempranamente en la evolución del shock(27)

En la practica para llamar fase temprana a la evolución del shock, no tenemos más datos que establecer el diagnóstico y en este momento aplicar los esteroides, si aún hay receptores porque el shock aún no ha avanzado, obtendremos una respuesta.

Algo similar ha ocurrido con la naloxona, la cual va a tener respuesta en función del peso que tengan en la fisiopatogenia las endorfinas (14,15,17)

Sin embargo no es posible evaluar una sola vía de bloqueo en el enorme árbol con distintas ramificaciones que se conocen en la fisiopatología del shock séptico y que cada una de ellas es capaz de manifestarse con el síndrome completo. En cambio los esteroides hasta el momento son el único medicamento capaz de actuar sobre el FNT que es tronco de todas estas ramas. Además actúa en aproximadamente quince ramas distintas, por poner ejemplos: Liberación de IL, liberación de prostaglandinas, bloqueo de anafilotoxina, bloqueo de endorfinas, incremento del gasto cardíaco, inhibición de liberación de radicales libres de O₂, estabilización lisosomal, eliminación de cortocircuitos etc.(22,23,26,45). En base a esto y mientras no existan estudios en

Pediatría que abalen el uso de la Pentoxifilina o de los anticuerpos monoclonales contra endotoxinas y FNT (40,48,49,50). los esteroides en dosis única deben ser el medicamento de elección en las fases tempranas del shock.

El algoritmo (fig 1) esta hecho de tal manera que si no existe respuesta a la aplicación de metilprednisolona, quiere decir que no hay receptores, que no estamos en fase temprana y que no debe repetirse su utilización porque no vamos a obtener respuesta.

Si obtenemos respuesta con la administración de esteroides quiere decir que estamos en fase temprana y lo vamos a conocer a través de la desaparición de los datos clínicos de shock en el paciente, a partir de ese momento ya no necesitamos aplicar más esteroide, pues el paciente tiene más riesgo de fallecer en FOM, y no ya en shock.

Se sabe por los trabajos multicéntricos de Estados Unidos que el uso continuado de esteroides por más de 24 horas en este tipo de pacientes deprime la actividad fagocítica, favorece infección sobre infección e incrementa la mortalidad (51)

Por este motivo el algoritmo contempla el uso de una sola dosis de esteroides sea positiva o negativa la respuesta.

Era importante por lo tanto, conocer con qué frecuencia estabamos haciendo el diagnóstico temprano del shock y aplicando el tratamiento también tempranamente. Nuestros resultados muestran que en esta primera fase con la administración de coloides, esteroides y naloxona el 60% de nuestros pacientes respondieron inicialmente, es decir que más de la mitad de los casos (cuadro 2, fig 2) existe respuesta al tratamiento mencionado.

Se sabe actualmente que el más importante gatillo para el desarrollo de hiperdinamia en el paciente séptico es el hipermetabolismo por hipertrofia de las enzimas proteolíticas y gluconeogénesis, que lleva al consumo de proteínas viscerales y musculares y por lo tanto a FOM (10), que es lo que finalmente determina la muerte de estos pacientes. En el shock séptico por lo tanto, nos interesaba conocer la proporción de pacientes que una vez superada esta primera fase de tratamiento por reactivación del shock, por traslocación bacteriana (52) o por que se estableciera la hipermetabolía, fallecieran de lesión de órganos como complicación del shock, pero no precisamente en shock. En nuestros resultados en esta primera fase, la sobrevida fue del 60%

y el 47% no presentó nuevo shock. Fallecieron en shock en una segunda presentación del mismo (traslocación bacteriana) el 19%, pero en lo que podemos considerar como FOM falleció otro 19% del total de casos que respondieron en esta primera fase (cuadro 3)

Esto nos hace pensar que el tratamiento no debe estar nada más dirigido a la fase inicial del shock, sino debe estar dirigido al uso temprano de nutrición enteral, al uso de glutamina, carnitina y alimentación parenteral, al uso de ácidos grasos de cadena media y corta en la nutrición parenteral (10,43,44,53, 55), a fin de bloquear esa catabolia, bloquear la traslocación bacteriana, evitar la recaída del shock y evitar la evolución hacia la FOM:

Sin embargo dentro del algoritmo esta primera fase fue efectiva en la sobrevida total en el 61% de los casos. La bibliografía actual dirige la atención primordialmente al uso de inotrópicos (32,33,36,54) en todos los pacientes con shock séptico, considerando en primer lugar la disminución de la fracción de eyección, que se presenta en todos estos pacientes y que puede condicionar dependiendo de la complianza del ventrículo, la muerte del paciente, por este motivo en una segunda fase de acuerdo al algoritmo, nosotros utilizamos dobutamina, no hay un trabajo en Pediatría que avale el beneficio de la dobutamina en estos pacientes.

Debemos considerar que el paciente que no responde a la primera fase quiere decir que no tenía receptores para los esteroides y esto implica que el shock se encontraba en fase avanzada, y por lo tanto la posibilidad de sobrevida disminuye. En nuestro estudio del total de pacientes estudiados, el 34% respondió inicialmente a esta segunda fase (cuadro 2, fig 2), sin embargo el 30% presentó nuevo shock y fallecieron en lo que consideramos complicaciones del shock o FOM el 36% de los casos, más 30% que falleció en shock, la sobrevida fue del 38%. Una consideración importante en relación a estos resultados es que los inotrópicos deban quizá iniciarse su utilización al mismo que los esteroides para abatir esta mortalidad (cuadro 4, fig 7,8)

Además obliga a recapacitar en la necesidad de conocer por Ecocardiografía o radionúclidos, la relación que existe entre la fracción de eyección y el grado de dilatación de ambos ventrículos, en este tipo de pacientes a fin de conocer el pronóstico y nos reafirma en la necesidad de utilización temprana de alimentación enteral y todas las

medidas antes señaladas para bloquear la respuesta inflamatoria maligna que lleva a la FOM a estos pacientes.

En la tercera y cuarta fase solamente dos pacientes, el 5.7% en cada una llegaron. La manipulación en la entrega de O₂ fue benéfica (37, 38, 39), ya que los 2 pacientes de la tercera fase sobrevivieron. En cambio en la cuarta fase la mortalidad fue del 100% Cuadros 5,6 y fig. 10, 12, 13).

Debemos hacer hincapié que el algoritmo no se aplica hasta esta fase al paciente que recae, sino que esta cuarta fase se aplica al paciente que no sale del shock, a pesar de todas las medidas que se han tomado. La mortalidad teórica en este grupo de pacientes es del 100%. En un trabajo previo realizado en la UTIP del HGCMR, en quince pacientes estudiados que llegaron a la oxanguinotransfusión por no haber respondido al manejo del shock en un grupo con mortalidad teórica del 100%, la sobrevida fue del 50%. En estos 2 pacientes sólo hubo tiempo de hacer 2 exanguinotransfusiones, cuando se postulan más de 5 días con más de 3 exanguinotransfusiones por día (17)

Se plantea la duda si la exanguinotransfusión debe iniciarse más tempranamente considerando que el efecto benéfico radica en la extracción de mediadores químicos y células activadas que se reponen con células y sangre sin factores activados, que disminuye la enorme respuesta sistémica que significa el shock séptico.

Sin embargo consideramos que el riesgo de SIDA, hepatitis, respuesta injerto contra huésped, trombosis pulmonar etc. limita este procedimiento y lo coloca en la categoría de recurso heroico.

Consideramos que el algoritmo es útil desde el punto de vista que considera muchos de los aspectos fisiopatológicos del shock séptico, pero debe ser conocido como un método didáctico para el manejo del shock, sin embargo este trabajo hace considerar que las 3 primeras fases deben ser aplicadas simultáneamente, y la cuarta fase puesta en la balanza más tempranamente.

La mortalidad sigue siendo alta, pero primordialmente son la traslocación bacteriana y el establecimiento de la FOM lo que lleva a estos pacientes a la muerte. Ciframos nuestra esperanza en la sobrevida de estos pacientes en un futuro cercano con el uso de las medidas nutricionales suficientes para bloquear el catabolismo, al FNT a través de medicamentos (pentoxifilina) y el uso de Ac antiendotoxinas.

CONCLUSIONES

- * En nuestro estudio la respuesta inicial al tratamiento en la primera fase fue del 61%, en la segunda del 34%, y para la tercera y -cuarta fase correspondió el 5.7% para cada una.
- * En la primera fase la sobrevida fue del 60%, en la segunda del 38%, en la tercera del 100% y en la última del 0%
- * El algoritmo de manejo es útil.
- * Los esteroides son útiles cuando se aplican tempranamente.
- * La aplicación oportuna de medidas nutricionales debe contemplarse bloquear la catabolia, disminuir las recaídas del shock, y por lo consiguiente evitar la evolución hacia la FCM
- * Debe valorarse el uso de inotrópicos al mismo tiempo que los esteroides para abatir más la mortalidad.

BIBLIOGRAFIA

1. Houston MC, Thompson WL, Robertson D. Shock. Arch Intern Med 1984; 144:1433-9.
2. Glauser MP, Zanetti G, Baumgartner JD, Cohen J. Septic shock: pathogenesis. Lancet 1991;338:732-5
3. Liu MS, Kang GF, Ghosh S. Activation of phospholipases A1 and A2 in heart, liver and blood during endotoxin shock. J Surg Res 1988; 45: 472-80
4. Nicholson DP. Review of corticosteroid treatment in sepsis and septic shock: pro or con. Crit Care Clin 1989;5: 151-5
5. Baud L, Perez J, Friedlander G, Ardaillou R. Tumor necrosis factor stimulates prostaglandin production and cyclic AMP levels in rat cultured mesangial cells. FEB lett 1988;239:50-4
6. Ruokonen E, Takala J, Kari A, Alhava E. Septic shock and multiple organ failure. Crit Care Med 1991;19:1146-52
7. Jeffrey S, Parrillo JE. Cardiovascular dysfunction in septic shock. Chest 1991;99:1000-9
8. Parker MM, McCarthy KE, Ognibene FP, Parrillo JE. Right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular ---- changes, characterize the cardiac depression of septic shock in humans. Chest 1990;97:126-31
9. Rackow EC, Astiz ME. Pathophysiology and treatment of septic shock JAMA 1991;266:548-54
10. Cerra FB. Metabolic manifestations of multiple systems organ failure. Clin Care Clin 1989;5:119-31
11. Boyd JL, Stanford CG, Chernow B. The pharmacotherapy of septic shock. En Crit Care Clin 1989;5:133-50
12. Kaufman BS, Rackow EC, Falk JL. The relationship between oxygen - delivery and consumption during fluid resuscitation of hypovolemic and septic shock. Chest 1984;85:336-40
13. Carcillo JA, Davis AL, Zaritsky A. Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. JAMA 1991;266:1242-5
14. Dirksen R, Wood G. Mechanism of naloxone therapy in the treatment of shock: a hypothesis. Lancet 1981;1:607-8
15. Peters WP, Johnson MW, Friedman PA, Mitch WE. Pressor effect of naloxone in septic shock. Lancet 1981;7:529-32
16. Doty S. et al. Beta endorphin, a vasoconstrictor during septic shock. J Trauma 1988;28:131-39

17. Veliz PR, Caytan BA, Olvera HC. Shock. En Temas Seleccionados de Terapia Intensiva pediátrica. México. Ed Mendez Oteo. 1987:65-113
18. De María A, et al. Naloxone versus placebo in treatment of septic shock. *Lancet* 1985;15:1363-5
19. Hackshaw KV, Parker GA, Roberts JW. Naloxone in septic shock. *Crit Care Med* 1990;18:47-51
20. Mottsay G, et al. Hemodynamic alterations and results of treatment in patients with gram-negative septic shock. *Surgery* 1970;67:577-83
21. Zonghai H, Han G, Renbao X. Study on glucocorticoid receptors during intestinal ischemia shock and septic shock. *Circ Shock* 1987;23:27-36
22. Sprung CH, et al. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock. *N Engl J Med* 1984;311:1137-43
23. Hinshaw LB, et al. Corticosteroids in shock. *Sem Resp Med* 1985;7:25-33
24. Shummer W. Controversy in shock research. Pro: the role of steroids in septic shock. *Circ Shock* 1981;8:667-71
25. Christy JN. Septic shock and corticosteroids. *N Engl J Med* 1981;305:455-7
26. Parsonnet J. Mediators in the pathogenesis of toxic shock syndrome. *Rev Inf Dis* 1989;11:S263-9
27. Marks JD, et al. Plasma tumor necrosis factor in patients with septic shock. *Am Resp Dis* 1990;141:94-7
28. Veterans Administration Systemic sepsis Cooperative study group. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med* 1987;317:659-65
29. Luce KM, et al. Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock. *Am Rev Resp Dis* 1988;138:62-8
30. Veliz PR, Olvera HC, Forero GJ. Valoración clínica del efecto de la naloxona en comparación con la metilprednisolona. *Bol Med Hosp In: Mex* 1985;43:233-7
31. Schreuder WO, Schneider AJ, Groenvelde AB, Thijs LG. Effect of dopamine vs norepinephrine on hemodynamics in septic shock. *Chest* 1989;95:1282-8
32. Loeb HS, et al. Acute hemodynamic effects of dopamine in patients with shock. *Circulation* 1971;44:163-73

33. Driscoll DJ, Gillete PC, McNamara DG. The use of dopamine in children . J Ped 1978;92:309-14
34. Goodman GA, Gilman A. Noradrenaline, adrenalina y aminas simpaticomiméticas. En Las Bases farmacológicas de la terapéutica. Virginia Ed Panamericana 1981:167-8
35. Balk et al. The pharmacotherapy of septic shock. Crit Care Clin 1989;5:141-1
36. Reuse Ch, Vincent JL, Le jeune P. Comparative effects of dopamine on righth ventricular function in critically ill patients. Crit Care Med 1986;14:385
37. Gilbert EM, et al. The effect of fluid loading, blood transfusion and catecholamine infusion on oxygen delivery and consumption in patients with sepsis. Am Rev Res Dis 1988;134:873-8
38. Mink RB, Pollack MM. Effect of blood transfusion on oxygen consumption in pediatric septic shock. Crit Care Med 1990;18:1087-91
39. Lucking SE, Williams TH, Chaten F, Metz R, Mickell JJ. Dependence of oxygen consumption on oxygen delivery in children with hyperdynamic septic shock and low oxygen extraction. Crit Care Med 1990; 18:1316-9
40. Bone RC. A critical evaluation of new agents for the treatment of sepsis. JAMA 1991;266:1686-91
41. Schonhartering W, Schade UF. The effect of pentoxifylline in septic shock- new pharmacologic aspects of an established drug. J Med 1989;20:97-105
42. Shade UF. Pentoxifylline increases survival in murine endotoxin shock and decreases formation of tumor necrosis factor. Circ Shock 1990;31:171-81
43. Hinshaw DB, et al. Mechanism of protection of oxidant-injured endothelial cells by glutamine. Surgery 1990;108:298-305
44. Hinshaw DB, Burger JM. Protective of glutamine on endothelial cell ATP in oxidant injury. J Surg Res 1990;49:222-7
45. Nakano T, Arita H. Enhanced expression of group II phospholipase A2 gene in the tissues of endotoxin shock rats its suppression by glucocorticoid. FEB lett 1990;273:23-6
46. Takayama TK, Miller C, Szabo G. Elevated tumor necrosis factor α production concomitant to elevated prostaglandin E2 production by trauma patients' monocytes. Arch Surg 1990;125:29-35

47. Tracey KJ. Shock and tissue injury induced by human recombinant cachectin. *Science* 1986;234:470-4
48. Tracey KJ, et al. Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia. *Nature* 1987;330:662-5
49. Silva AT, Bayston K, Cohen J. Prophylactic and therapeutic effects of a monoclonal antibody to tumor necrosis factor α in experimental gram-negative shock. *J Inf Dis* 1990;162:421-7
50. Hinshaw LB, et al. Survival of primates in LD 100 septic shock following therapy with antibody to tumor necrosis factor (TNF α). *Circ Shock* 1990;30:279-92
51. Bone RC, et al. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987;317:653-8
52. Nesmeyanova MA, et al. Participation of acid phospholipids in protein translocation across the bacterial cytoplasmic membrane. *FEBS Lett* 1989;257:203-7
53. Griffin GE. Parenteral nutrition in septic shock. *J Antimicrob Chemother* 1989;23:176-7
54. Vincent JL, Roman A, Kahn R. Dobutamine administration in septic shock: Addition to a standard protocol. *Crit Care Med* 1990;18:689-93
55. Haeckel R, et al. Carnitine: Metabolism, function and clinical application. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990;28:291-5