

11237

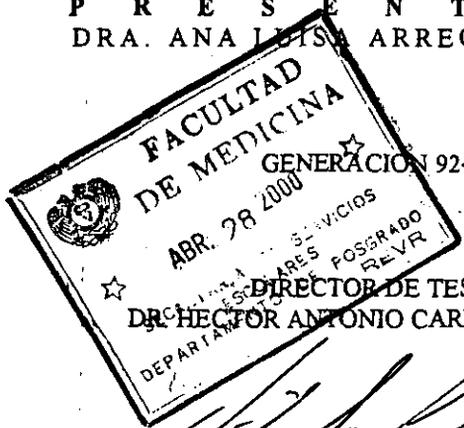
**HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
FEDERICO GOMEZ**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA**



**NIVELES SERICOS DE LACTATO EN EL NIÑO
CON SEPSIS SEVERA Y CHOQUE:
CORRELACION CON INDICE CARDIACO,
DISPONIBILIDAD DE OXIGENO Y CONSUMO DE OXIGENO.**

**TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN
PEDIATRIA MEDICA
PRESENTA
DRA. ANA LUISA ARREOLA EGREY**



**SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA**

**DIRECTOR DE TESIS:
DR. HECTOR ANTONIO CARRILLO LOPEZ**

[Handwritten signature]
2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

***NIVELES SERICOS DE LACTATO
EN EL NIÑO CON SEPSIS SEVERA Y CHOQUE:
CORRELACION CON INDICE CARDIACO,
DISPONIBILIDAD DE OXIGENO
Y CONSUMO DE OXIGENO.***

**Tesis de postgrado para obtener el Título de Especialidad en
Pediatria Médica**

**Presentada por:
Dra. Ana Luisa Arreola Egremy**

Generación 92-95

**Director de Tesis:
Dr. Hector Antonio Carrillo Lopez.**

DEDICATORIA

A mis Padres, Sara y Florentino

Que me abrieron las puertas del mundo con la educación que me dieron.

A mis hermanos, Ramón y César

Que con su apoyo, compañía y complicidad, hasta en los pequeños detalles, alegraron mi vida y facilitaron mi camino.

A mis amigos,

Daniel Ferreiro, Mabel González y Gabriela Quintanar
asi como a todos los integrantes de la Guardia A, por su ayuda incondicional, por que durante estos tres años, formamos una hermandad, y los momentos que pasamos juntos de tensión, de estudio, de diversión, tomando café en la madrugada , fueron como luz en medio de la oscuridad de las guardias, y sin los cuáles, la residencia hubiera sido doblemente difícil a soportar.

A mi Director de Tesis

Dr. Héctor Antonio Carrillo

quien me hizo descubrir un lado desconocido de la Medicina
a quien es tan placentero escuchar
que una visita despues de guardia, se puede disfrutar, saborear...
quien despertó en mi el espíritu del „saber más“,
me mostró que la ciencia puede ser una pasión,
y quien me influenció profundamente como nadie
como persona y como Pediatra.
Desgraciadamente no fué el mejor director de tesis
pero al fin de cuentas...
no son todos los genios algo distraídos?

Y sobre todo a quienes me enseñaron
la Pediatría toda
la Dignidad
El Valor
la Ternura:

Los Niños del Hospital Infantil de México.

Ana Luisa Arreola Egremy. Marzo, 1995

INDICE

Introducción	1
I. Concepto y Terminología	2
II. Fisiopatología	6
Justificación	17
Problema General	18
Objetivos	19
Hipótesis	20
Material y Métodos	21
* Definición de variables	23
* Procedimientos y mediciones	25
* Registro de Datos	26
Resultados	27
Discusión	28
Bibliografía	32

INTRODUCCION

La sepsis es la décimo tercera causa de muerte en niños mayores de un año en EUA. En niños entre 1 y 4 años, la sepsis es la 9a. causa de muerte, con una incidencia de 0.5/100 000 individuos. En niños menores de un año, la incidencia de sepsis y la mortalidad asociada es aún mayor, teniendo su pico máximo en los prematuros, en los que llega a ser hasta de un 50% (1). En México, las principales causas de mortalidad en los primeros dos años de vida continúan siendo las enfermedades infecciosas de tracto digestivo y vías respiratorias, cuya complicación final suele ser sepsis y choque séptico, por lo que estos diagnósticos continúan siendo un grave problema de salud pública, en países como el nuestro (2).

I. CONCEPTO Y TERMINOLOGIA

Tradicionalmente, el término "sepsis" se ha utilizado como sinónimo de "septicemia", de "infección sistémica" y en algunos casos también se le ha usado para implicar bacteremia. La definición más difundida implicaba que tenían que existir dos o más focos infecciosos en forma simultánea en el mismo paciente, en conjunto con uno o más hemocultivos positivos (1,3). Esta utilización ambigua del término "sepsis" originó confusión tanto en el médico clínico que se enfrenta al paciente grave, como en el médico dedicado a la investigación, y propició la idea de que el cuadro clínico conocido como "sepsis", fuese abordado como un problema de origen exclusivamente microbiano, dándose primordial importancia al manejo antibiótico y dejándose de lado los aspectos hemodinámicos, metabólicos e inflamatorios sistémicos del cuadro. Conforme se conoció la base celular y subcelular de la condición clínica conocida como sepsis, fué evidente la necesidad de uniformar la terminología.

Así, en base al conocimiento de que las respuestas fisiológicas que se dan en la sepsis (hipermetabolismo, elevación del índice cardiaco e incremento del consumo de oxígeno), se presentan también en forma relativamente estereotipada en otros padecimientos de origen no infeccioso, se acuñó el término "síndrome de respuesta inflamatoria sistémica" o SIRS (por sus siglas en inglés: Systemic Inflammatory Response Syndrome) (1,3). Este concepto es sumamente importante ya que no sólo tiene una implicación clínica directa, sino que brinda al clínico la herramienta necesaria para conceptualizar a la sepsis como una respuesta estereotipada e inespecífica del organismo, a cualquier agresión externa que puede o no ser de origen microbiano, en la que se activen en forma masiva las diversas vías de mediadores de la inflamación.

El término "síndrome de respuesta inflamatoria sistémica" describe las manifestaciones clínicas básicas resultantes del hipermetabolismo, que a su vez origina elevación del índice cardiaco y aumento del consumo de oxígeno, los cuales son necesarios para montar y sostener la inflamación sistémica que se presenta como resultado de un insulto asociado a la presencia de productos microbianos en el organismo o, en ausencia de éstos, en padecimientos asociados a gran destrucción tisular como quemaduras graves, pancreatitis, traumatismos graves, en especial el traumatismo craneoencefálico, etc. (3).

El SIRS, definido para población adulta por consenso de un comité de expertos reunido en 1992, comprende, pero no se limita a, una o más de las siguientes características clínicas:

- Fiebre o hipotermia

- Taquicardia

- Taquipnea o evidencia de hiperventilación en base a una PaCO_2 disminuida.

- Leucocitosis ($>12\,000/\text{mm}^3$) o leucopenia ($<4000/\text{mm}^3$) y/o bandemia $>10\%$.

Los valores de los signos vitales específicos para Pediatría no han sido publicados, pero se han propuesto ajustes en base a los parámetros de signos vitales del índice PSI (1,2).

Cuando el SIRS se presenta en asociación a una infección confirmada, ya sea en forma clínica o por cultivos positivos, se le denomina entonces como "sepsis". Por lo tanto, desde el punto de vista clínico, los parámetros que la definen son idénticos a los del SIRS.

Un concepto muy importante derivado del conocimiento de la base celular y subcelular de la sepsis, es el de comprender que el SIRS/sepsis, la sepsis severa, el choque séptico y la falla multiorgánica no son en realidad entidades separadas y diferentes, sino que todas representan fases de severidad creciente, de un todo continuo. Así, el comité de expertos definió también bajo estos conceptos básicos, los siguientes términos aplicados a otras tantas entidades:

-Sepsis severa: Se define como sepsis, asociada a disfunción orgánica e hipoperfusión. Los datos clínicos incluyen, pero no se limitan a: oliguria, acidosis láctica y alteraciones agudas del estado de conciencia.

-Choque séptico: Se define como hipotensión (para adultos, presión sistólica <90 mmHg, o disminución de 40 mmHg por debajo de la presión basal), sin evidencia de otras causas de hipotensión, y que persiste a pesar del tratamiento con líquidos intravenosos, y que está asociada a datos de hipoperfusión.

-Disfunción multiorgánica: Síndrome clínico caracterizado por alteración en la función de diversos órganos o sistemas, cuya homeostasis no puede ser mantenida sin intervención (3).

Bone y cols., pocos años antes, habían propuesto el término de "síndrome de sepsis" como parte de la terminología a utilizar en estos pacientes (4). Aunque recientemente se publicaron dos adaptaciones pediátricas a la nomenclatura de Bone y cols (1,5), ninguna de éstas se ajusta del todo a la fisiopatología ni a la realidad clínica del paciente séptico (2). Las definiciones y propuestas del Comité de Expertos clarifican y sustituyen a términos como "septicemia", "síndrome séptico", "síndrome de sepsis", "choque infeccioso" y "choque séptico refractario", los cuales ya no deben utilizarse (3,6).

Es necesario mencionar que, en la realidad clínica, la transición entre una etapa y otra del proceso séptico suele ser gradual, y no es raro que los pacientes evolucionen de una etapa a otra, hacia la mejoría o hacia el deterioro, en varias ocasiones durante toda su enfermedad (2).

II. FISIOPATOLOGIA

La fisiopatología del proceso sepsis→choque séptico es muy compleja. El mecanismo es similar a una cascada, es decir, se trata de una serie de eventos encadenados que se inician con un foco de infección, y pueden terminar con la muerte.

El complejo sepsis/sepsis severa/choque séptico puede ser originado por una gran variedad de patógenos, como son bacterias gramnegativas y grampositivas, virus (dengue, herpes etc), *M. tuberculosis*, rickettsias, hongos como *C. albicans*, o parásitos como *Plasmodium vivax*, etc. Todos estos microorganismos poseen algún elemento estructural capaz de iniciar la respuesta inflamatoria sistémica que conduce a la sepsis severa y al choque séptico (1,2). Los bacilos gramnegativos han sido hasta ahora los microorganismos que con mas frecuencia se aíslan de pacientes con sepsis severa y/o choque séptico. Uno de los componentes estructurales de la pared de este tipo de bacterias, conocido como endotoxina o lipopolisacárido (LPS), es la estructura microbiana mejor identificada y más estudiada que tiene la capacidad de iniciar la respuesta inflamatoria sistémica (1,2,7).

Cuando una bacteria gramnegativa entra a la circulación y muere, ya sea por que termine su ciclo de vida normal, o por que sea destruida con antibióticos, se liberan a la circulación sus componentes, entre ellos, el LPS. Éste actúa como un radical libre, es decir, tiene una gran capacidad de combinación química, por lo tanto, produce daño al unirse con diversos elementos como las membranas o diversas estructuras celulares, alterando su función (2).

Por lo anterior, el organismo, como parte de su sistema de defensa, trata de evitar que el LPS circule libre en el torrente sanguíneo, por lo que al entrar en la circulación es ligado por diversas proteínas de fase aguda como albúmina, fibronectina etc, y en particular por dos tipos especiales de proteínas, llamadas "proteína ligadora de lipopolisacárido" (o LBP por sus siglas en inglés: Lipopolysaccharide Binding Protein) y "septina". Ambas forman un complejo con el LPS, al cual opsonizan, de manera que se facilita su detección por los macrófagos (1,2,5,7-10). Este complejo es captado por el macrófago a través de un receptor CD14, y de ésta manera el LPS es internalizado y procesado por el macrófago, el cual se activa, sufre cambios metabólicos intensos y comienza la producción de citocinas (1,2,7-10).

En respuesta al contacto con el LPS, el macrófago libera varias citocinas. Al parecer la primera es la caquectina o Factor de Necrosis Tumoral (TNF por sus siglas en inglés: Tumor Necrosis Factor). Este actúa sobre los macrófagos vecinos, sobre otros inmunocitos, sobre fibroblastos y células endoteliales, y sobre el mismo macrófago que lo liberó, para formar más citocinas, entre ellas Interleucina 1 (IL-1), Interleucina 6 (IL-6), Interleucina 8 (IL-8), Interleucina 10 (IL-10), factor de proliferación de macrófagos y granulocitos (G-CSF y GM-CSF) e interferón gamma (IFN γ) (11,12). Estas citocinas, a su vez, actúan también sobre diversas células de la economía, dando lugar a la respuesta inflamatoria sistémica (7).

La acción de todas estas citocinas, en particular el TNF, es tan intensa e importante, que se ha demostrado que su aplicación en animales de experimentación y en humanos voluntarios sanos, produce la misma respuesta inflamatoria violenta con todo el cortejo clínico de sepsis y choque aún en ausencia de LPS (12,13).

Así pues, el macrófago que fué estimulado, libera una gran cantidad de citocinas, y éstas a su vez, activan el sistema del complemento y de la coagulación, plaquetas, neutrófilos, metabolitos del ácido araquidónico y a las células T (1,2,5,10,11). Todos éstos van a desarrollar efectos adversos en diversos órganos "blanco" de la economía, pero el blanco principal, es la célula endotelial (1,2,5,7,10,11). El endotelio es dañado debido a la ocurrencia de trombosis local secundaria a la activación *in situ* de la cascada de la coagulación (14), por la adherencia de neutrófilos activados que liberan elastasas, colagenasas y radicales libres de oxígeno, por compuestos de la cascada del complemento, etc.(10,11,15). Al fallar la función reguladora de la permeabilidad del endotelio, el daño alcanza finalmente al parénquima del órgano que ésta siendo irrigado por el vaso que es revestido por ese endotelio. (1,5,7,10,11).

Además, se producen también cambios neurohormonales y metabólicos mediados por diversas citocinas, como liberación de hormonas contrarreguladoras de insulina, ACTH, etc, desencadenando la llamada respuesta de fase aguda, preparando al organismo para un gran trabajo metabólico, encontrándose el paciente en un estado catabólico franco (16).

Las consecuencias del daño endotelial son, entre otras, síndrome de fuga capilar por aumento de la permeabilidad, con formación de edema intersticial, y microembolización-microtrombosis en la luz capilar, secundarios a la agregación de plaquetas y leucocitos activados por los mediadores ya mencionados (10,11). Esto conlleva a una grave alteración en la perfusión y oxigenación capilares, lo que produce a su vez pérdida de la autorregulación capilar con apertura o cierre de los esfínteres precapilares en forma independiente a las necesidades tisulares locales (17-19).

La microcirculación se altera también porque muchos de los mediadores involucrados en la inflamación, poseen actividad vasomotora. Existen factores tanto vasoconstrictores (tromboxanos, endotelinas, algunos leucotrienos, catecolaminas endógenas, etc) como vasodilatadores (PG12, óxido nítrico, bradikina, endorfinas, etc) (2,19). Por lo tanto, se produce un desbalance en la distribución del flujo sanguíneo, con tendencia a estasis y secuestro de volumen en algunos órganos, y a isquemia franca en otros (17-20).

La resultante final de todo lo anterior, es que el sistema cardiovascular se ve exigido a incrementar su trabajo para tratar de suplementar el O₂ y nutrientes necesarios para el gran trabajo metabólico de los tejidos y/o para atender la "llamada de auxilio" de los tejidos con hipoxia-isquemia secundarias a la mala distribución de la circulación. Por tanto, el patrón hemodinámico predominante y típico del choque séptico es, si existe una volemia adecuada, la llamada hiperdinamia, en la cual el gasto cardiaco se encuentra elevado, con disminución de las resistencias vasculares sistémicas y extracción periférica de oxígeno, disminuida (2,19,21).

Pese a éste intento de compensación cardiovascular, existe un desequilibrio entre la demanda de oxígeno a nivel tisular y la disponibilidad que puede ofrecer el trabajo cardiovascular. La pérdida de la autorregulación de la microcirculación por parte de los tejidos a través de las modificaciones del tono del esfínter precapilar, favorece que el consumo de oxígeno de éstos (VO₂), se vuelva dependiente del flujo sanguíneo y del contenido de oxígeno en dicha sangre que el sistema cardiovascular es capaz de entregar (DO₂) (17-20). Por lo tanto, puesto que el "*sine qua non*" del choque es la hipoperfusión con hipoxia tisular, el momento en que el paciente cae en sepsis severa o choque séptico es áquel en el que se llega a una DO₂ crítica en la cuál el VO₂ comienza a disminuir a pesar de una demanda tisular aumentada (2,17-20).

En estas condiciones, los tejidos comienzan a acumular una "deuda de oxígeno" y se cae, en el mejor de los casos, en metabolismo anaeróbico con elevación de lactato, o en el peor de los casos, se evoluciona hacia la muerte celular (2,19).

Así, si bien en condiciones normales, con una disponibilidad o suministro de oxígeno (DO_2) adecuado por parte del sistema cardiovascular, el consumo de oxígeno (VO_2) se mantiene estable, con fluctuaciones reguladas según las propias necesidades de los tejidos, en la sepsis severa y el choque séptico el VO_2 parece depender por completo de la capacidad del organismo para sostener una DO_2 lo suficientemente alta para satisfacer las demandas aumentadas de las células (2,17-20,22).

En base a lo anterior, el enfoque de manejo más racional de la sepsis severa y choque séptico consiste en aumentar la disponibilidad de oxígeno por medio de la intervención médica, a través de mejorar la calidad y cantidad del trabajo cardiovascular con cargas de volumen y medicamentos inotrópicos o vasoactivos (19,22). Lo que se busca con este enfoque es satisfacer las demandas aumentadas de oxígeno y nutrientes y pagar la "deuda de oxígeno" acumulada por los tejidos durante la parte más grave del cuadro de sepsis severa/choque (2,19,22-26).

Debido a lo anterior, no basta con monitorizar los datos generales de perfusión tisular como la presión arterial, el llenado capilar y el gasto urinario, sino que es necesario evaluar la eficiencia del trabajo cardiovascular (FC, FR, gasto o índice cardíaco, fracción de eyección, etc), así como la utilización de oxígeno a nivel tisular (26-30).

Debido a la hipoxia tisular, los tejidos no pueden llevar a cabo su metabolismo energético normal. El metabolismo de la glucosa se inicia con la glucólisis, en la que el producto final es el piruvato, y que se lleva a cabo en el citosol. Cuando las concentraciones de oxígeno son adecuadas, el piruvato entra a la mitocondria, donde es oxidado en el ciclo de Krebs (CK) y en la cadena respiratoria (CR) hasta CO_2 y H_2O , liberándose en el transcurso de este proceso oxidativo grandes cantidades de energía, en forma de 38 moléculas de ATP por molécula de glucosa (32). Durante la hipoxia-isquemia de la sepsis severa y choque séptico, tanto el CK como la CR están muy alterados o totalmente detenidas (32). Cuando esto es así, el piruvato permanece en el citosol en donde continua en la glucólisis anaeróbica para ser transformado a lactato por la enzima lactato-deshidrogenasa (DHL), con una obtención muy baja de energía en forma de 6 ATP netos (32-34).

La glucólisis anaerobia produce lactato, ATP y agua, pero no hay cambio neto en el número de hidrogeniones, por lo tanto no hay producción de ácido láctico. La fuente de hidrogeniones en la acidosis láctica es la hidrólisis de ATP. Bajo condiciones aerobias, el ión hidrógeno se vuelve a utilizar para producir ATP, por lo que tampoco hay producción de hidrogeniones cuando el metabolismo oxidativo está intacto. De esto se desprende que la acidosis láctica se produce cuando hay utilización inadecuada de los hidrogeniones producidos durante la hidrólisis de ATP. En este equilibrio tiene también que ver el ciclo de Cori, en donde se produce nuevamente glucosa a partir de lactato (32,33). Esta vía metabólica requiere la presencia de ATP para su funcionamiento y utiliza a los hidrogeniones, ATP y GTP. Por lo anterior, podemos decir que la acidosis láctica puede también producirse en condiciones en las que la capacidad de la gluconeogénesis está limitada, como en la falla hepática, además de procesos de hipoxia tisular (33).

La acumulación de lactato ocurre cuando su producción sobrepasa a su utilización. Los valores normales de lactato en pacientes normales son de 1 ± 0.5 mmol/L (32,33). En los pacientes críticamente enfermos, pueden considerarse como normales los niveles por debajo de 2 mmol/L (32).

Algunos autores han informado que el rango normal de lactato circulante está entre 0.6 y 2 mmol/L, habiéndose encontrado que en pacientes hospitalizados que no estaban críticamente enfermos, el rango es de 0.8 a 3.6 mmol/L (35).

El incremento de lactato puede ocurrir con o sin acidosis metabólica. De esto se deriva que puedan ocurrir dos condiciones (32):

-Hiperlactatemia, que se considera como un incremento leve a moderado (2 a 5 mmol/L) y persistente de los niveles de lactato, sin descenso del pH, y

-Acidosis láctica, que se caracteriza por niveles elevados persistentes de lactato en sangre (>5 mmol/L) asociados a descenso en el pH.

Desde la primera descripción de lactato sanguíneo hecha por Gaglio, en 1886, se sabe que la acumulación de lactato es una consecuencia de hipoperfusión tisular e hipoxia, y que una concentración alta de lactato puede resultar en acidosis metabólica (35).

La definición contemporánea de acidosis láctica se debe a Huckabee, en 1961, quien también nota que la acidosis láctica podía presentarse en muchas otras circunstancias clínicas además de la hipoxia (33). Entre los primeros investigadores que demostraron la importancia de las determinaciones de lactato sanguíneo en los pacientes críticamente enfermos, están Weil y colaboradores, quienes relacionaron los niveles de lactato elevados con un pronóstico fatal (36), y lo catalogaron como un indicador confiable de la deuda de oxígeno (37). En población pediátrica de nuestro medio, hallazgos similares fueron documentados poco después, con buena correlación con parámetros hemodinámicos como gasto cardíaco (38,39).

Cohen y Woods, en 1976, clasificaron la acidosis láctica en dos categorías (40):

-Tipo A: Acidosis láctica asociada a estados de mala oxigenación tisular, como deshidratación, hemorragia, choque etc.

-Tipo B: Acidosis láctica asociada a otras alteraciones que no ocurran con mala oxigenación tisular.

Stacpoole, en 1993, propuso subclases para la acidosis láctica tipo A, a la cual subdividió en las causadas por a) hipoxia tisular asociada con hipoperfusión tisular, (por ejemplo: pacientes con tono vascular o permeabilidad anormales, falla ventricular izquierda o gasto cardiaco disminuido), y b) hipoxia tisular como consecuencia de contenido arterial de oxígeno reducido, como en pacientes con asfixia o hipoxemia severa (41).

El mismo grupo de investigadores prouso subdividir la acidosis láctica tipo B, en tipos B1, B2, y B3 (41).

La tipo B1, es el resultado de una enfermedad predisponente, como enfermedad hepática, diabetes mellitus, enfermedades malignas, sepsis, síndrome de Reye, cetoacidosis alcohólica, síndrome de intestino corto, anemia ferropénica, pancreatitis, malaria, cólera o insuficiencia renal.

La acidosis láctica tipo B2, resulta de la ingestión o aplicación de drogas o toxinas, como los hipoglucemiantes del tipo de la biguanida. Otros agentes, incluyen etanol, salicilatos, metanol, nitroprusiato, catecolaminas, acetaminofén, isoniacida, ácido nalidixico, cocaína, deficiencia vitamínica o nutrición parenteral.

La acidosis láctica tipo B3, es el resultado de errores innatos del metabolismo como deficiencia de glucosa 6-fosfatasa, de fructosa 1-6 difosfatasa, de piruvato carboxilasa, piruvato deshidrogenasa, o defectos de la fosforilación oxidativa. También se refiere un grupo misceláneo en la que se incluye el ejercicio muscular, hipoglicemia severa o crisis convulsivas generalizadas (41).

La acidosis láctica tipo A es la más frecuente, y es el resultado de un desequilibrio entre la demanda y la disponibilidad de oxígeno a nivel tisular. Puesto que la disponibilidad de oxígeno está dada por el índice cardiaco y el CaO_2 , la acidosis láctica puede observarse en procesos asociados a compromiso cardiovascular o falla respiratoria (32,33,41). La importancia que se ha dado al transporte de oxígeno en los pacientes críticamente enfermos en los últimos años, ha provocado en los médicos la necesidad de manejar herramientas diagnósticas que permitan evaluar la utilización tisular de oxígeno (19,26). El advenimiento de tecnología que permite la cuantificación de los niveles de lactato en muestras de sangre total en cuestión de minutos, a la cabecera del enfermo crítico, ha favorecido el renacimiento del interés del clínico por este parámetro, el cual puede ser ahora monitorizado con tanta frecuencia como sea necesario (35,42). Por ello, ha sido utilizado para monitorizar la evolución del choque, así como la respuesta de éste al tratamiento (42), y también como indicador pronóstico de la mortalidad (44). Así, se ha observado que los niveles de lactato disminuyen conforme se resuelve el choque (2,19,43). Algunos estudios, han encontrado incluso que el lactato tiene mayor utilidad como indicador pronóstico en el choque séptico, que las variables de transporte de oxígeno, como DO_2 y VO_2 (43).

Por el contrario, otros autores han demostrado, que los niveles elevados de lactato, no predicen una dependencia entre la disponibilidad y consumo de oxígeno y sugieren que el lactato puede no ser un marcador específico de hipoxia tisular en pacientes críticamente enfermos (44,45).

Astiz y cols., mostraron una ausencia de valores críticos de DO_2 y saturación venosa de oxígeno asociados con acidosis láctica. Esto afianza el concepto de que, aunque los incrementos en el lactato sérico pueden ser un marcador de metabolismo anaeróbico, otras variables pueden contribuir a los incrementos de concentración del lactato en sangre (46).

Para que ocurran elevaciones significativas en el lactato sérico, éste no sólo debe acumularse en los tejidos y salir a la circulación, sino que su grado de producción debe exceder al de degradación (32). En situación normal, son hígado, riñón, y corazón quienes metabolizan al lactato circulante. Sin embargo, la isquemia severa hace que éstos órganos también produzcan lactato. Bajo condiciones ordinarias, el hígado juega el papel principal en la remoción del lactato del plasma. Se estima que el hígado utiliza aproximadamente el 30% del total del lactato producido en condiciones basales, principalmente en la gluconeogénesis (47). La capacidad intrínseca del hígado para metabolizar lactato, se mantiene inalterada hasta que el flujo cae por debajo del 25% de lo normal (40).

Resulta evidente que la presencia de enfermedad hepática subyacente, puede también tener un efecto en el grado de hiperlactatemia durante la hipoperfusión tisular (32,33,42). De hecho, se ha demostrado en pacientes cirróticos una menor capacidad hepática para metabolizar el lactato en periodos de producción elevada (32,33). También se ha demostrado en diversos estudios, que la falla hepática puede acentuar la hiperlactatemia inducida por choque séptico en pacientes cirróticos (48).

Por otra parte, la hiperlactatemia que resulta exclusivamente de hipoperfusión, depende en parte del sustrato disponible, por lo que pacientes desnutridos con choque séptico, pueden tener índices altos de mortalidad, con elevaciones discretas de lactato. Esto sugiere que el tipo de apoyo nutricional puede tener un efecto en la producción de lactato durante el choque séptico (33).

Otro factor que se debe tomar en cuenta, es la administración de catecolaminas exógenas. Dentro de éstas, la epinefrina es de las que aumentan en forma mas importante el consumo de oxígeno. Se han observado hiperglicemia, hiperlactatemia, cetogénesis y glucólisis, con una concentración sérica de 150 a 200 pg/ml (49,50).

No se ha estudiado si los cambios en los niveles de lactato séricos asociados a la infusión de epinefrina dependen exclusivamente de los niveles alcanzados en sangre por ésta catecolamina, o si están o no relacionados a los cambios que la adrenalina produce sobre la disponibilidad y el consumo de oxígeno (51).

Asimismo, los niveles plasmáticos de epinefrina, son afectados por el número de plaquetas, electrolitos, calcio, teofilina, cafeína, pancuronio y propranolol, además de que la cinética de una amina exógena, puede estar influida por la presencia de otras aminas (50-53).

JUSTIFICACION

Como hemos mostrado, el proceso SIRS-choque séptico es una entidad extremadamente compleja, por lo que el paciente en choque séptico sigue constituyendo un reto para el Intensivista, para el Pediatra y para el médico en general. Para lograr una mejor visión del problema y una mejor consideración terapéutica, es necesario conocer con exactitud cuales son las variables que nos proporcionarán más información y nos reflejarán mejor, el proceso que se está llevando a cabo dentro de cada paciente.

Hasta el momento, sabemos que el lactato es un indicador de hipoxia tisular, por lo que debe correlacionar con los otros indicadores de suministro y utilización e oxígeno que existen, como son la disponibilidad, el consumo y las variables de transporte de oxígeno en general. En diversos estudios en población adulta, se ha mencionado como hallazgo colateral el comportamiento clínico de diversas variables hemodinámicas y su relación con los niveles de lactato. Sin embargo, son muy pocas las investigaciones dirigidas específicamente a evaluar el papel que juega el lactato como indicador diagnóstico, terapéutico y pronóstico, y menos aún, las realizadas en población pediátrica (38,39). Además, tampoco existe hasta el momento ningún intento por correlacionar las variables hemodinámicas y los cambios en los niveles de lactato, en cada una de las fases clínicas del paciente infectado grave: sepsis- sepsis severa y choque séptico.

Consideramos por tanto, que es importante realizar un estudio clínico en población pediátrica gravemente enferma, en donde se demuestre si existe o no una relación directa entre las variables de transporte de oxígeno, con los niveles de lactato, durante las diversas fases del complejo SIRS-choque séptico.

PROBLEMA GENERAL

¿Existe correlación entre los niveles de lactato sérico y los cambios en la utilización de oxígeno, en las diversas fases del complejo SIRS-Choque séptico?

PROBLEMAS ESPECIFICOS

1. ¿Existe correlación entre los niveles de lactato séricos y el IEO_2 durante el SIRS?
2. ¿Existe correlación entre los niveles de lactato séricos y la DO_2 durante el SIRS?
3. ¿Existe correlación entre los niveles de lactato séricos y el VO_2 durante el SIRS?
4. ¿Existe correlación entre los niveles de lactato séricos y el IEO_2 durante la sepsis severa?
5. ¿Existe correlación entre los niveles de lactato séricos y la DO_2 durante la sepsis severa?
6. ¿Existe correlación entre los niveles de lactato séricos y el VO_2 durante la sepsis severa?
7. ¿Existe correlación entre los niveles de lactato séricos y el IEO_2 durante el choque séptico?
8. ¿Existe correlación entre los niveles de lactato séricos y la DO_2 durante el choque séptico ?
9. ¿Existe correlación entre los niveles de lactato séricos y el VO_2 durante el choque séptico ?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Correlacionar los niveles de lactato arterial con los cambios en la utilización de oxígeno en las diversas fases del complejo SIRS-Choque séptico.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Correlacionar los niveles de lactato arterial con el IEO_2 en pacientes con SIRS tomados en muestras simultáneas.

2. Correlacionar los niveles de lactato arterial con los niveles de DO_2 en pacientes con SIRS tomados en muestras simultáneas.

3. Correlacionar los niveles de lactato arterial con los niveles de VO_2 en pacientes con SIRS tomados en muestras simultáneas.

4. Correlacionar los niveles de lactato arterial con el DO_2 en pacientes con sepsis severa tomados en muestras simultáneas.

5. Correlacionar los niveles de lactato arterial con los niveles de IEO_2 en pacientes con sepsis severa tomados en muestras simultáneas.

6. Correlacionar los niveles de lactato arterial con los niveles de VO_2 en pacientes con sepsis severa tomados en muestras simultáneas.

7. Correlacionar los niveles de lactato arterial con los niveles de IEO_2 en pacientes con choque séptico tomados en muestras simultáneas.

8. Correlacionar los niveles de lactato arterial con los niveles de DO_2 en pacientes con choque séptico tomados en muestras simultáneas.

9. Correlacionar los niveles de lactato arterial con los niveles de VO_2 en pacientes con choque séptico tomados en muestras simultáneas.

HIPOTESIS

HIPOTESIS GENERAL

Existe una correlación inversa entre los niveles de lactato y la utilización del oxígeno en las diversas fases del complejo SIRS-choque séptico.

1. Existe una correlación directa entre los niveles de lactato arterial y el IEO2 durante el SIRS.

2. Existe una correlación inversa entre los niveles de lactato arterial y la DO2 durante el SIRS.s diversas fases del complejo SIRS-choque séptico.

3. Existe una correlación inversa entre los niveles de lactato arterial y el VO2 durante el SIRS.

4. Existe una correlación directa entre los niveles de lactato arterial y el IEO2 durante la sepsis severa.

5. Existe una correlación inversa entre los niveles de lactato arterial y la DO2 durante la sepsis severa.

6. Existe una correlación inversa entre los niveles de lactato arterial y el VO2 durante la sepsis severa.

7. Existe una correlación directa entre los niveles de lactato arterial y el IEO2 durante el choque séptico.

8. Existe una correlación inversa entre los niveles de lactato arterial y la DO2 durante el choque séptico.

9. Existe una correlación inversa entre los niveles de lactato arterial y el VO2 durante el choque séptico.

MATERIAL Y METODOS

PACIENTES

Los pacientes fueron elegidos en base a los siguientes lineamientos:

CRITERIOS DE INCLUSION

Todo paciente ingresado a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) del Hospital Infantil de México, de cualquier sexo, entre 60 días y 15 años de edad, con diagnóstico de SIRS-choque séptico, y en quienes se haya juzgado necesario por sus médicos tratantes efectuar monitoreo hemodinámico con cateter colocado en la arteria pulmonar (Swan-Ganz).

CRITERIOS DE NO INCLUSION

Pacientes que reuniendo los criterios de inclusión, tengan los siguientes diagnósticos probables o confirmados, tanto *a priori* como *a posteriori*.

- Insuficiencia hepática
- Choque neurogénico
- Error congénito del metabolismo
- Pancreatitis aguda
- Quemaduras extensas
- Necrosis tisular de una extremidad o más.
- Cardiopatías congénitas.

CRITERIOS DE ELIMINACION

Pacientes en quienes posterior a iniciado el estudio se haya detectado alguna de las siguientes situaciones:

- Hoja de recolección de datos incompleta
- Pacientes en quienes se hayan confirmado los siguientes diagnósticos:
 - Necrosis hepática (confirmada por anatomía patológica)
 - Edema cerebral secundario a enfermedad encefálica no infecciosa y en quienes los hemocultivos hayan sido negativos
 - Errores congénitos del metabolismo
 - Cardiopatías congénitas con cortocircuitos intracardiacos

DEFINICION DE VARIABLES

DEFINICION OPERACIONAL

1. Gasto cardiaco (GC): Obtenido por el método de termodilución, por medio de un catéter de Swan-Ganz insertado en la arteria pulmonar, conectado a un monitor, registrado en L/min. Se tomó como el valor de la medición el promedio obtenido de 6 inyecciones consecutivas del marcador térmico (agua inyectable o sol. salina isotónica a $< 10^{\circ}\text{C}$).

2. Indice cardiaco (IC): Obtenido según el valor del gasto cardiaco, dividiendo ésta cifra entre la superficie corporal del paciente, en el momento de la medición, registrado en L/min/m².

3. Indice de Resistencias Vasculares Sistémicas (IRVS): Obtenido con las cifras del IC, PAM y PVC, en base a la siguiente fórmula:

$$(\text{PAM-PVC}) 79.92 / \text{IC}.$$

4. Diferencia arterio-venosa de oxígeno (DaV02): Diferencia entre el contenido arterial y venoso de oxígeno.

5. Indice de extracción de oxígeno (IE02): Valor obtenido con las cifras de Ca02 y DaV02, en base a la siguiente fórmula:

$$(\text{DaV02}/\text{Ca02}) 100.$$

6. Disponibilidad de oxígeno (D02): Valor obtenido con las cifras de IC y Ca02 en base a la siguiente fórmula:

$$(\text{IC} \times \text{Ca02}) 10.$$

7. Consumo de oxígeno (V02): Valor obtenido con las cifras de IC y DaV02 en base a la siguiente fórmula:

$$(\text{IC} \times \text{DaV02}) 10.$$

8. Lactato: Determinado en la muestra de sangre arterial utilizada para la medición de los valores gasométricos usuales, la cual se procesó de inmediato mediante método enzimático-ión selectivo, registrado en mmol/L

9. Cultivos: Tomados de sangre ya sea por punción de vena periférica o de muestra de catéter central. Se registraron como positivos si hubo crecimiento de algún germen patógeno durante la estancia del paciente en la UTIP. Se registraron como negativos, cuando no hubo ningún crecimiento.

10. Aminas: Administración de aminas exógenas en el momento de la medición:

PROCEDIMIENTOS Y MEDICIONES

Todos los pacientes a quienes se les colocó catéter arterial pulmonar para medición de gasto cardíaco por termodilución como parte de su manejo en la UTIP del HIM, entre enero de 1994 y febrero de 1995, fueron elegibles para el estudio. Se utilizaron catéteres calibres 4 y 5 Fr. El abordaje de elección fué por vía subclavia, y la inserción por medio de la técnica de Seldinger. El catéter se colocó en la posición adecuada ya sea con ayuda de fluoroscopia, o bien mediante análisis de la morfología de la curva de presión y corroboración radiológica posterior.

Se realizaron mediciones seriadas del gasto cardíaco a discreción, según el juicio clínico de los médicos tratantes. En cada medición se obtuvieron niveles de lactato, gasometrías arterial y venosa y se registraron simultáneamente presiones arteriales sistólica, diastólica y media, presión venosa central (PVC), presión capilar pulmonar o "cuña" (PCP), y se calcularon los valores de DO_2 , VO_2 , IRVS, IRVP e IEO2 por medio de las fórmulas convencionales (29).

El análisis estadístico se realizó mediante el coeficiente de correlación de Pearson (r), para describir la relación entre dos características numéricas.

REGISTRO DE DATOS

Los datos de todos los pacientes se vaciaron en forma prolectiva en una hoja de registro que incluyó nombre, edad, sexo, diagnóstico, días de estancia y condición del retiro del cateter. Se registraron todas las mediciones realizadas, con fecha y hora, y se registraron asimismo, simultáneamente a cada medición, otras variables que se consideró pudieran influir en los resultados del estudio, como son las siguientes:

- Temperatura central y periférica
- Frecuencia cardíaca
- Frecuencia respiratoria
- Uso de amins exógenas: Tiempo de utilización y dosis, respetándose las dosis que el médico tratante consideró necesarias.

A las mediciones de los pacientes seleccionados para el estudio, se les clasificó en choque hiperdinámico, hipodinámico o normodinámico, en base al GC, IC e IRVS.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 40 pacientes, durante el período comprendido de Diciembre de 1993 a Enero de 1995. De éstos 40 pacientes, 19 fueron excluidos por las siguientes razones:

- Falla hepática: 1 paciente
- TCE y/o choque neurogénico: 6 pacientes
- Pancreatitis: 6 pacientes
- No disponibilidad de medición de lactato: 6 pacientes.

De los 21 pacientes restantes a los que se les realizó el análisis, 8 fueron masculinos, correspondiendo a un 38%, y 13 femeninos, correspondiendo a un 62% (Figura 1), con una relación M:F de 1:1.6. El rango de edad fué de 1 a 180 meses (15 años), con un promedio de 38 meses.

A todos los pacientes, se les realizó un promedio de 4 mediciones de gasto cardiaco diarias, obteniéndose un total de 241 mediciones, correspondiendo 109 a choque hiperdinámico (45%), 100 a choque normodinámico (42%), y 32 a choque hipodinámico (13%) (Figura 2).

Se observó que de los 21 pacientes estudiados, el 71% sobrevivió al episodio de choque séptico (15 pacientes), y 29% fallecieron, (6 pacientes) (Figura 3).

Se observó también, que 43% de los pacientes presentó cultivos negativos durante toda su estancia (9 pacientes), y 57% tuvo cultivos positivos en alguna ocasión durante su estancia (12 pacientes) (Figura 4).

Distribución de pacientes según sexo

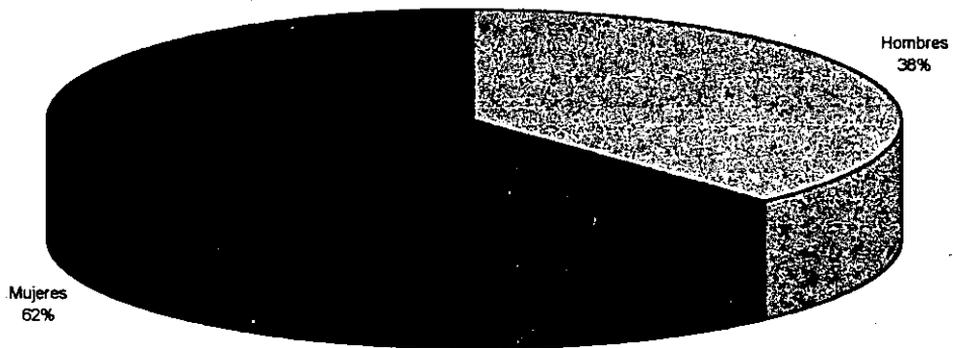


Figura 2
Pacientes según estado hemodinámico

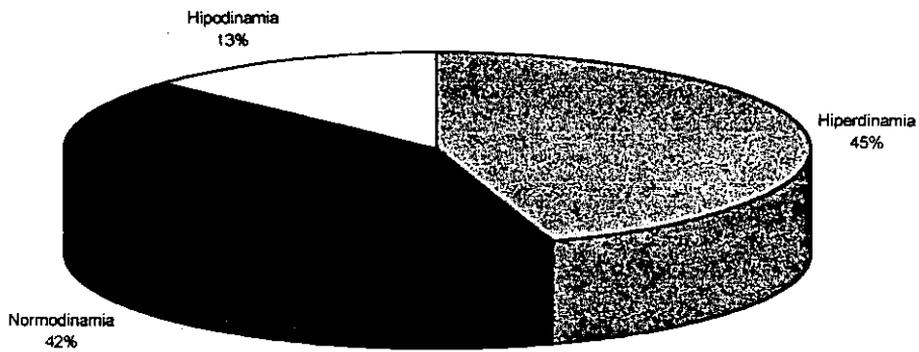


Figura 3
Mortalidad

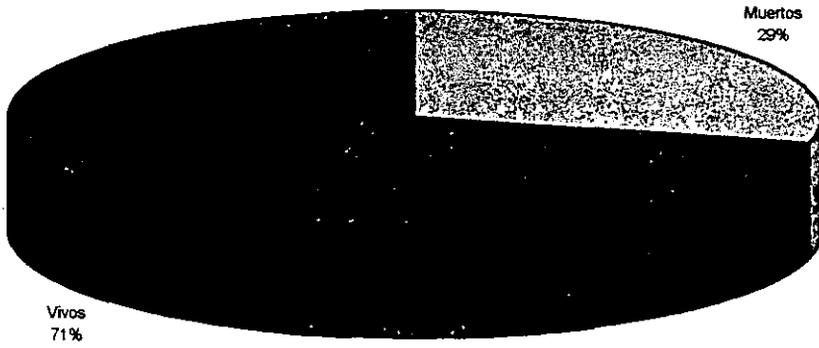
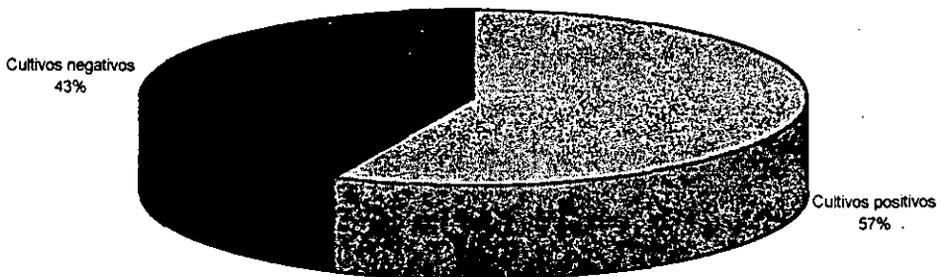


Figura 4
Distribución de Pacientes según positividad de los cultivos



DISCUSION

En el presente estudio, se planeó originalmente, estudiar la utilización de oxígeno en relación a los valores de lactato séricos, en pacientes en las diversas fases del complejo SIRS-Choque séptico, sin embargo, la primera dificultad con la que nos encontramos, fué la imposibilidad para determinar en que fase del complejo SIRS-Choque séptico se encontraban los pacientes estudiados, ésto, debido a que los pacientes comenzaron a estudiarse, a partir del momento en que se les colocó el cateter de Swan-Ganz.

De acuerdo al consenso de expertos de 1992 (2), todo paciente que requiere apoyo inotrópico, o que no responde a cargas de líquido, debe considerarse como en choque séptico. Por lo anterior, todos nuestros pacientes correspondieron a éste estadio, ya que todos contaban con apoyo inotrópico en el momento de las mediciones.

Si nos apegamos estrictamente a los criterios del consenso para determinar los estadios del complejo SIRS-choque séptico, nos encontramos con que algunos pacientes reunían todos los criterios para clasificarse en SIRS o sepsis severa, sin presentar hipotensión, sin embargo, por el hecho de tener apoyo inotrópico, es difícil determinar si la hipotensión no se presenta por el efecto de los medicamentos inotrópicos, o si realmente se encuentra en una fase previa del espectro. Por otro lado, se encontraron pacientes, cuyos índices hemodinámicos como IC, IRVS, y DavO_2 , mostraban que se encontraban en fase de normodinamia, sin ningún otro criterio para clasificarse como choque, más ue la presencia de apoyo inotrópico.

Todo esto constituyó un sesgo realmente imposible de eliminar, ya que siendo el manejo del paciente crítico algo tan dinámico, se determinó en todos los casos la necesidad de utilización de aminas, en base a la clínica del paciente desde su ingreso al hospital, y previamente a la colocación del cateter de Swan-Ganz.

Teniendo pués, esta primera dificultad, se decidió clasificar a las mediciones realizadas, como en choque hiperdinámico o hipodinámico, en base a los valores de IC e IRVS. Se determinó también la categoría de choque normodinámico, entrando en ésta los pacientes con valores normales de estas variables. Cabe señalar que son éstos los pacientes en los que es prácticamente imposible determinar si se encuentran en fase de choque séptico, o en una fase previa del complejo.

Pasando a los resultados, observamos en el presente estudio, que prácticamente no se encuentra ninguna correlación significativa entre los valores de lactato y las diversas variables de utilización de oxígeno, siendo ésto lo contrario a lo que se señala en algunos estudios de la literatura (2,20,38-40,43,44).

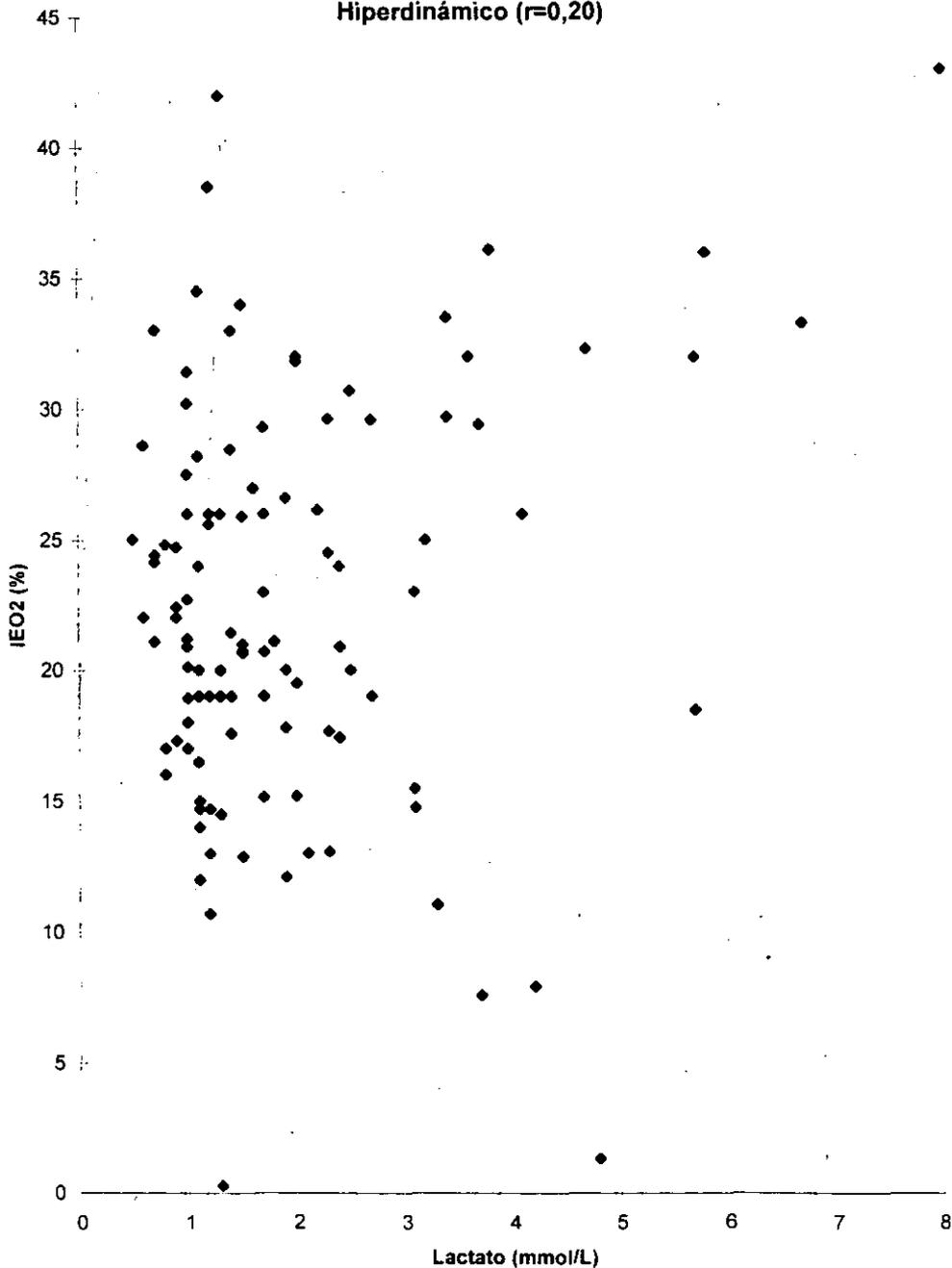
En nuestro estudio, encontramos que de los parámetros que se compararon con lactato (IEO2, DO2, VO2), solamente el VO2 mostró una perfecta correlación inversa con el lactato en los pacientes con choque hiperdinámico, con un valor de $r = -1$, sin embargo esto no es posible demostrarlo claramente en la gráfica de dispersión correspondiente.

En cuánto a la comparación de lactato con IEO2 y DO2, se encontraron unos valores de $r = 0.20$, y $r = 0.02$, respectivamente, mostrándose también en las gráficas correspondientes, la poca o nula correlación entre éstas variables (Gráficas 1,2 y 3).

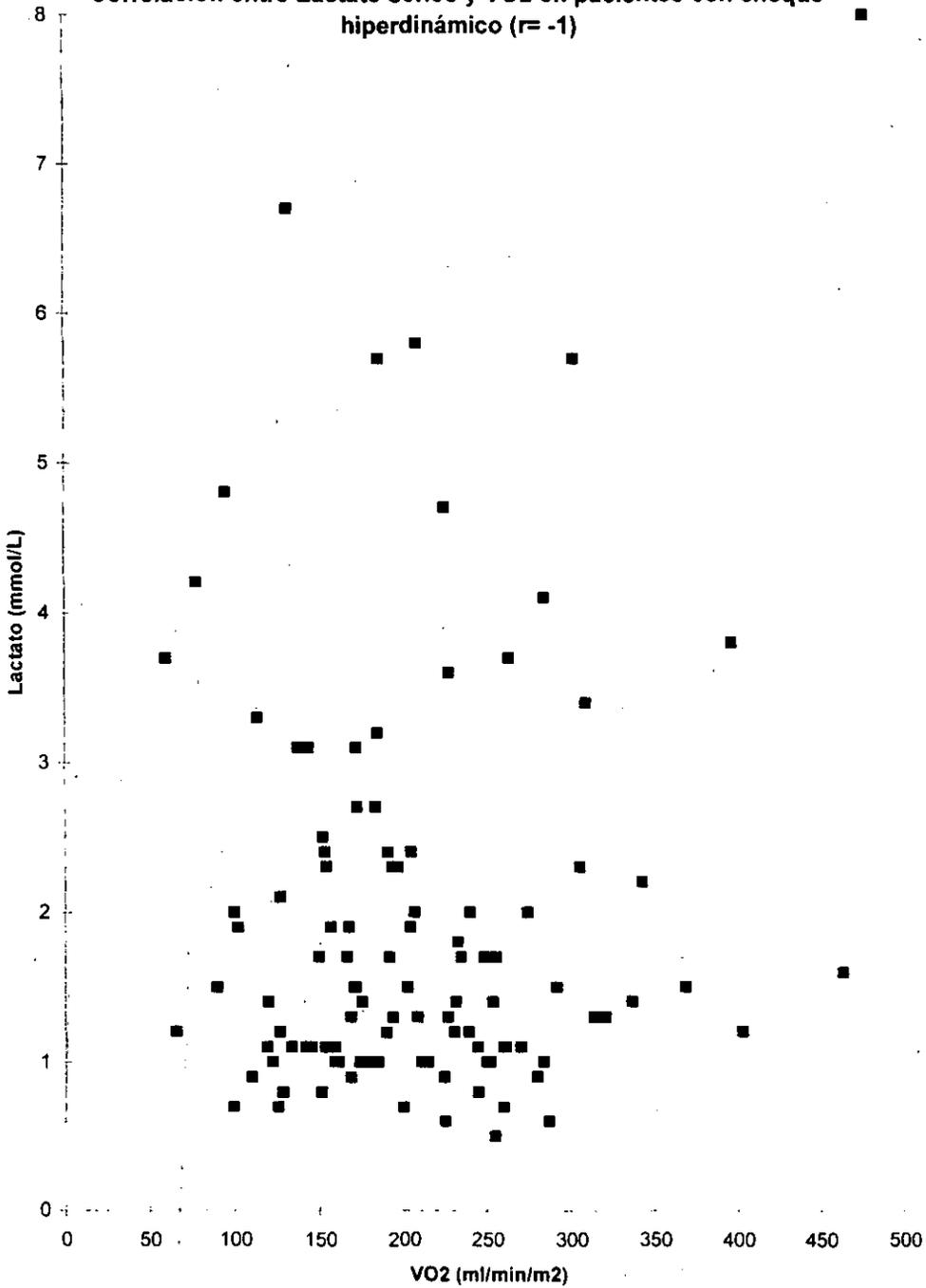
En las mediciones correspondientes a choque hipodinámico, se observa también un patrón muy disperso en las gráficas, con valores de r que muestran una nula correlación entre las dos variables, siendo éstos de $r = 0.03$ para lactato vs. IEO2, $r = 0.02$ para lactato vs. VO2, y $r = -0.29$ para lactato vs. DO2 (Gráficas 4,5 y 6).

Finalmente, en los pacientes clasificados como normodinámicos, se aprecia nuevamente la falta de correlación entre las variables, con valores de r correspondientes a $r = -0.14$ para lactato vs. IEO2, $r = -0.01$ para lactato vs. VO2, y $r = 0.04$ para lactato vs DO2 (Gráficas 7,8,y 9).

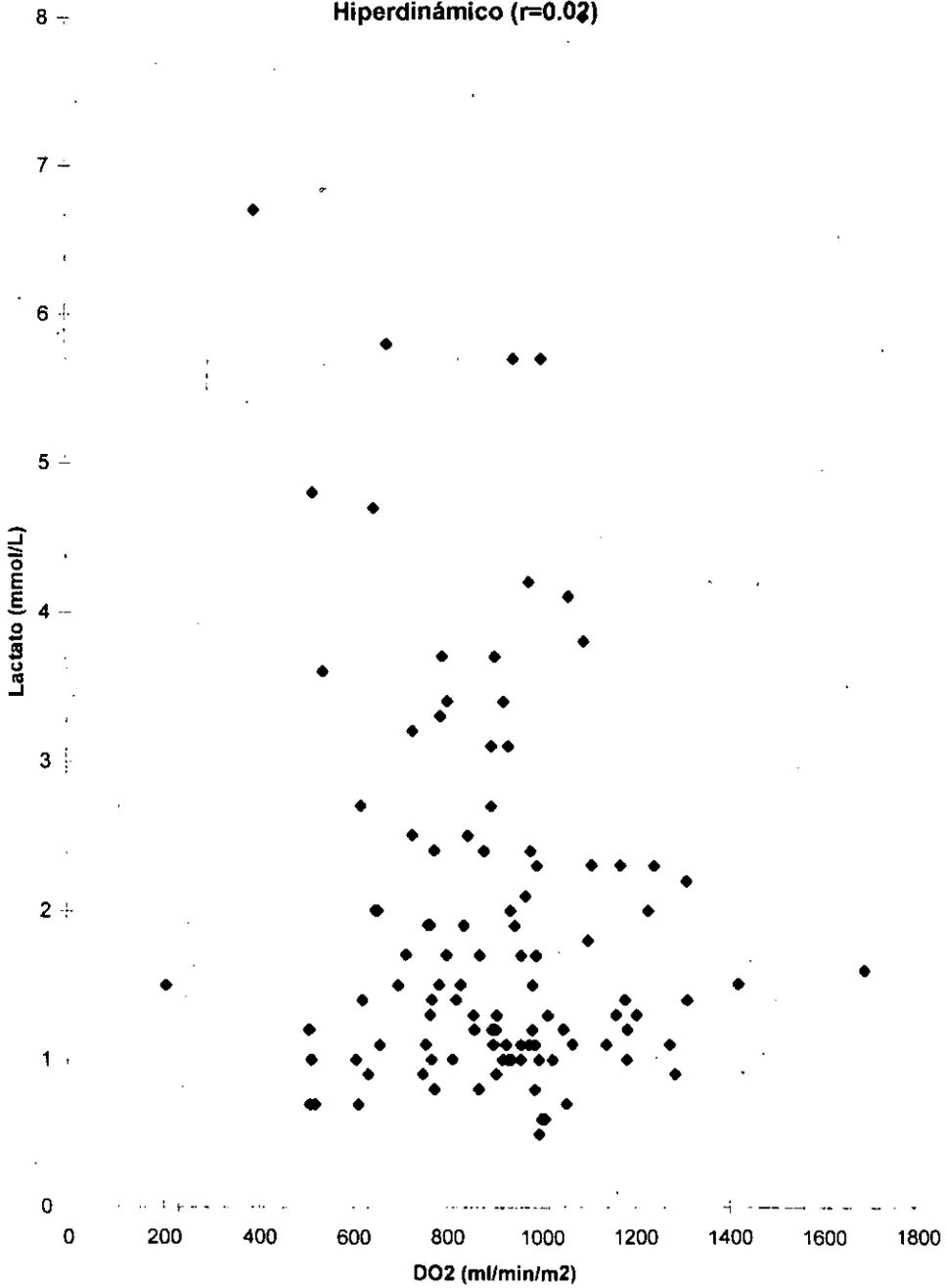
Gráfica 1
Correlacion entre Lactato sérico e IEO2 en pacientes con choque
Hiperdinámico ($r=0,20$)



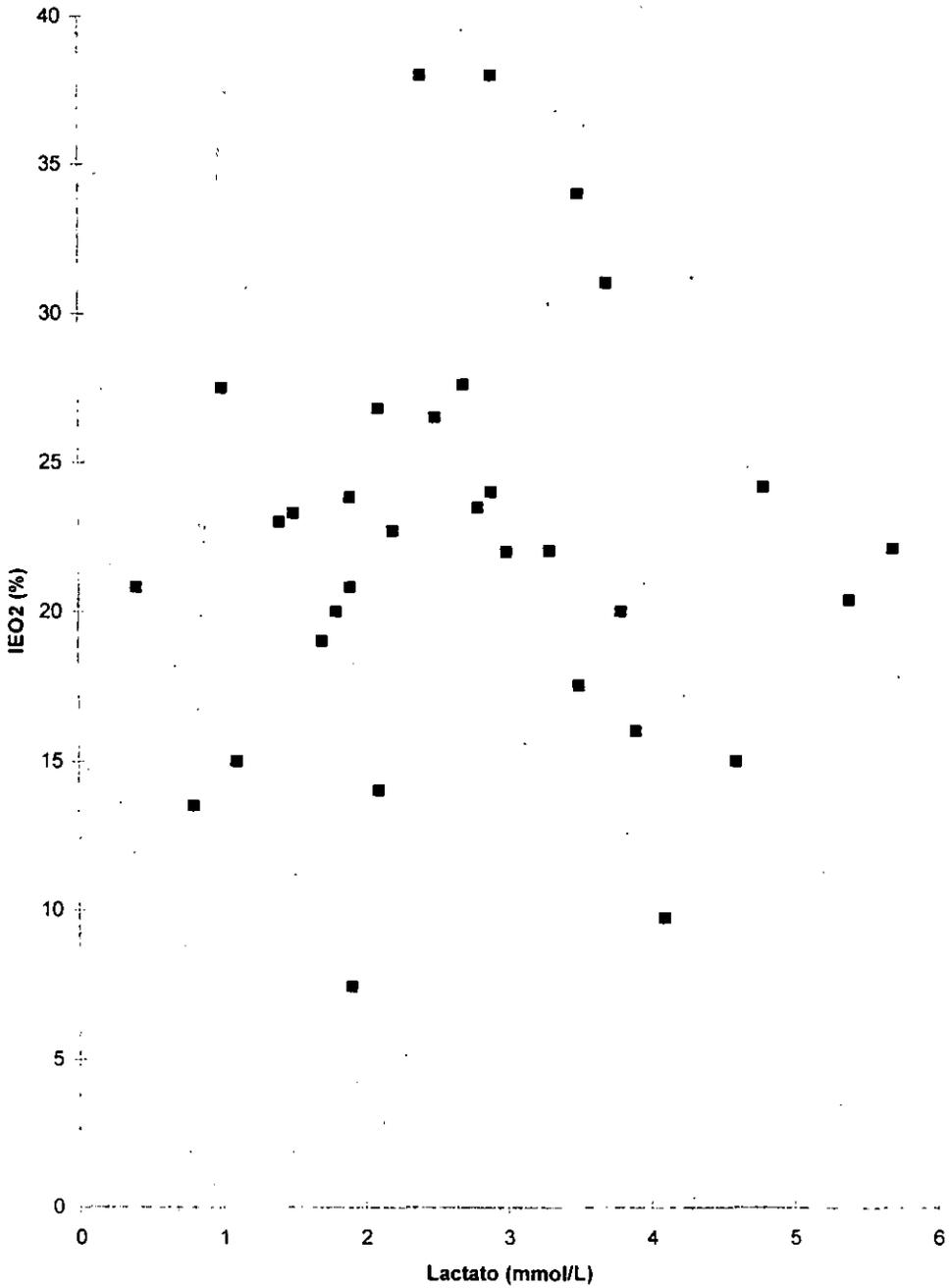
Gráfica 2
Correlación entre Lactato sérico y VO2 en pacientes con choque hiperdinámico ($r = -1$)



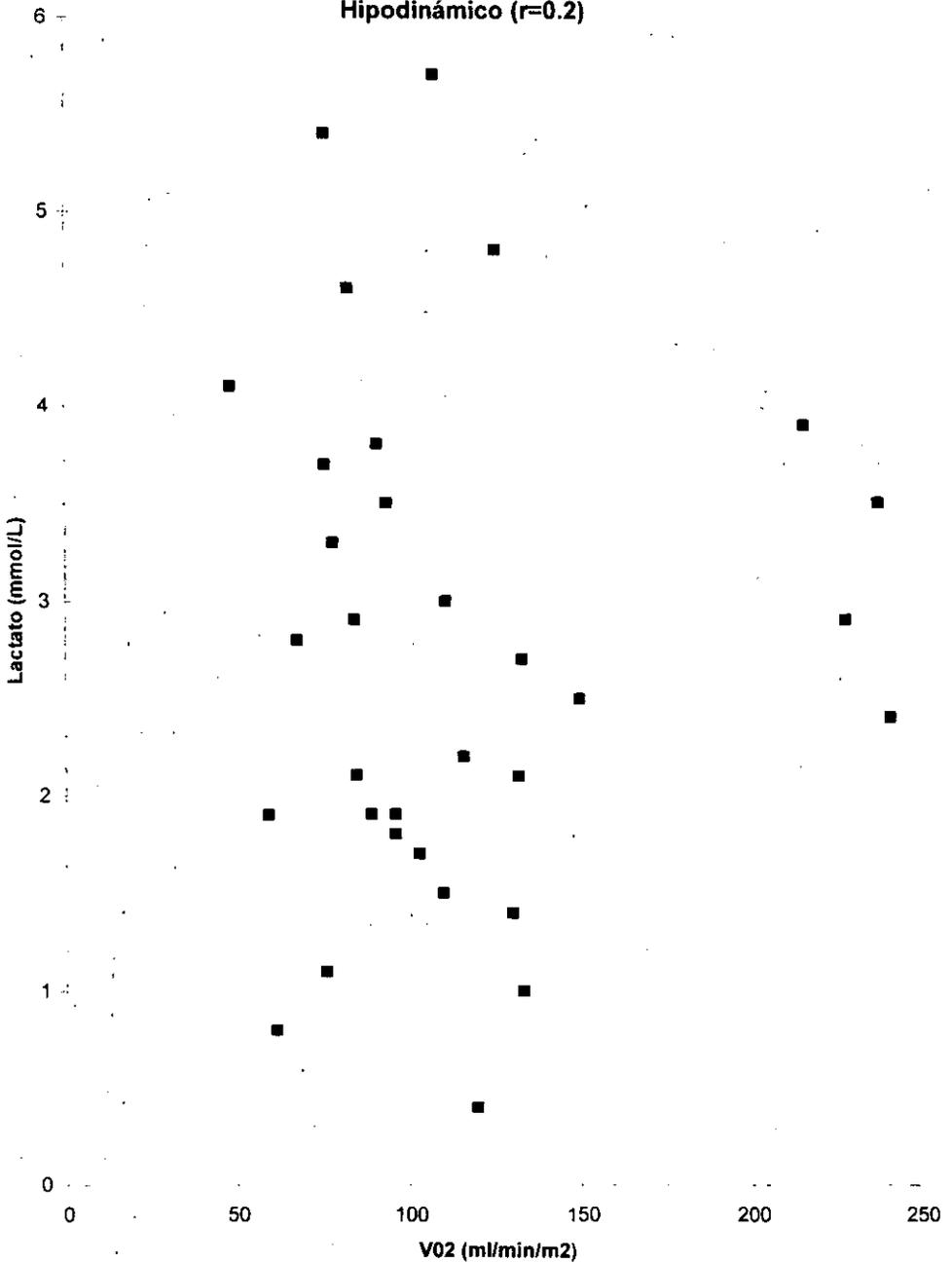
Gráfica 3
Correlación entre Lactato sérico y DO2 en pacientes con choque
Hiperdinámico ($r=0.02$)



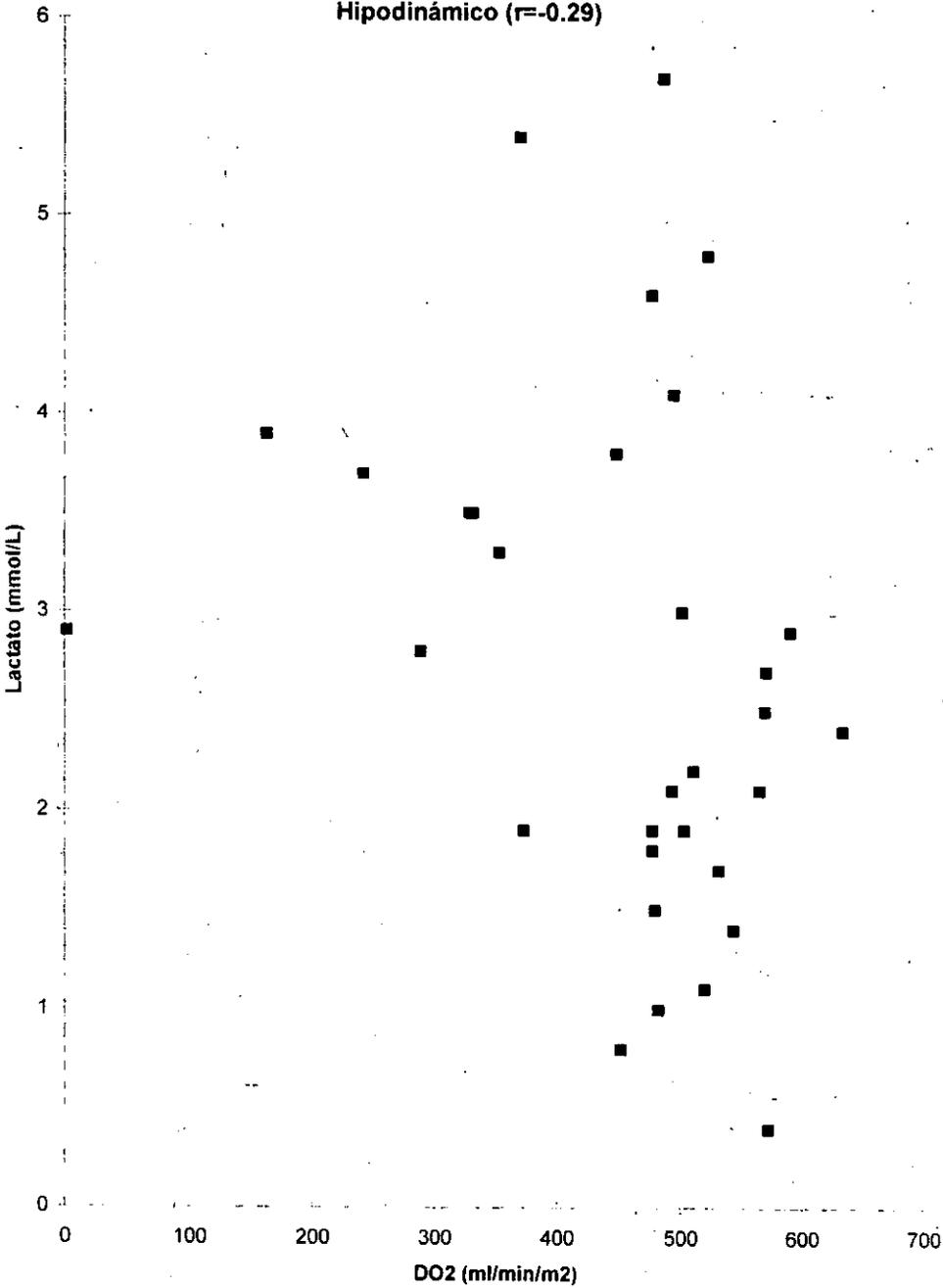
Gráfica 4
Correlacion entre Lactato sérico e IEO2 en pacientes con choque
Hipodinámico (r=0.03)



Gráfica 5
Correlacion entre Lactato sérico y VO2 en pacientes con choque Hipodinámico (r=0.2)



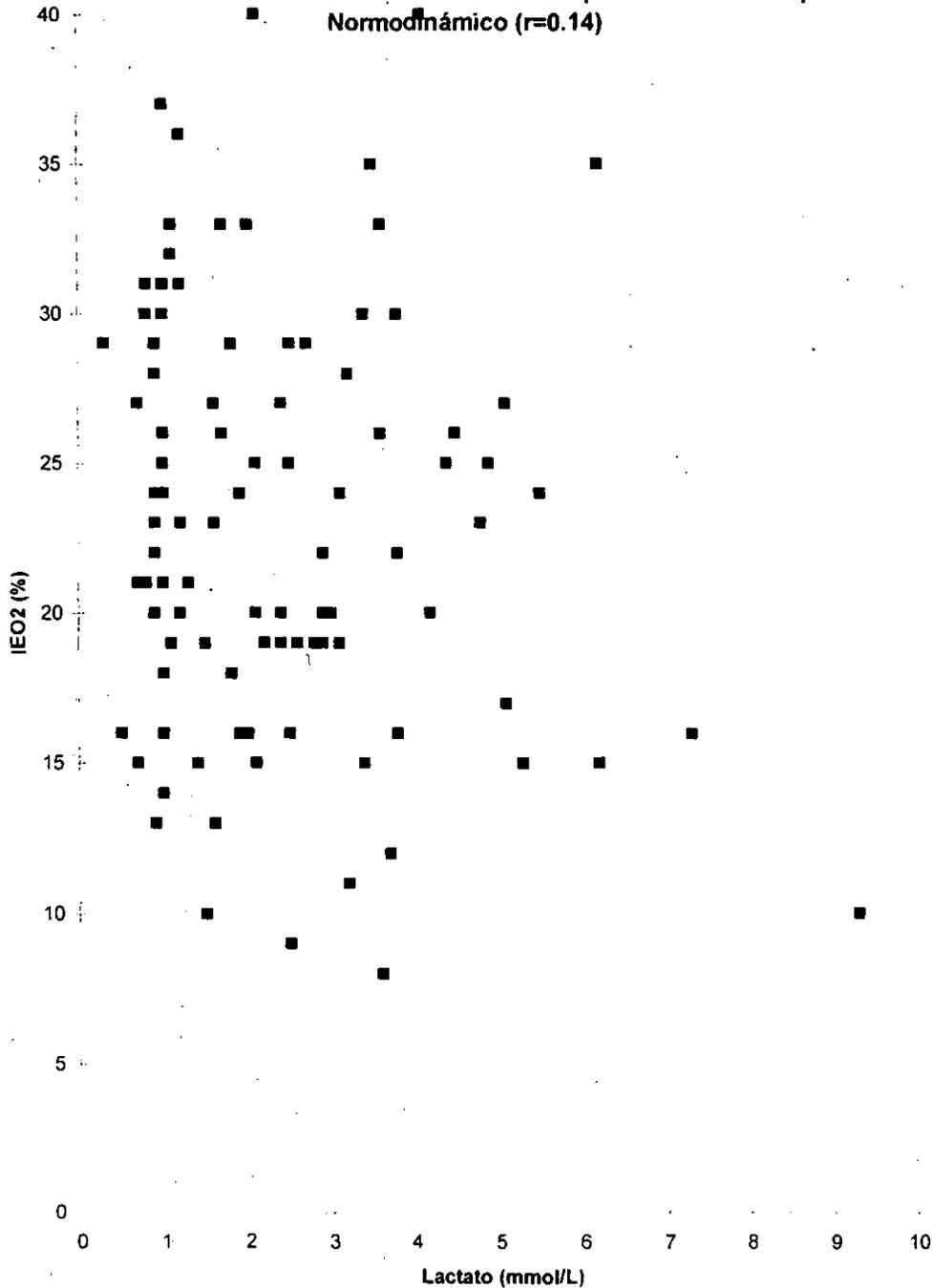
Gráfica 6
Correlación entre Lactato sérico y DO2 en pacientes con choque Hipodinámico ($r=-0.29$)



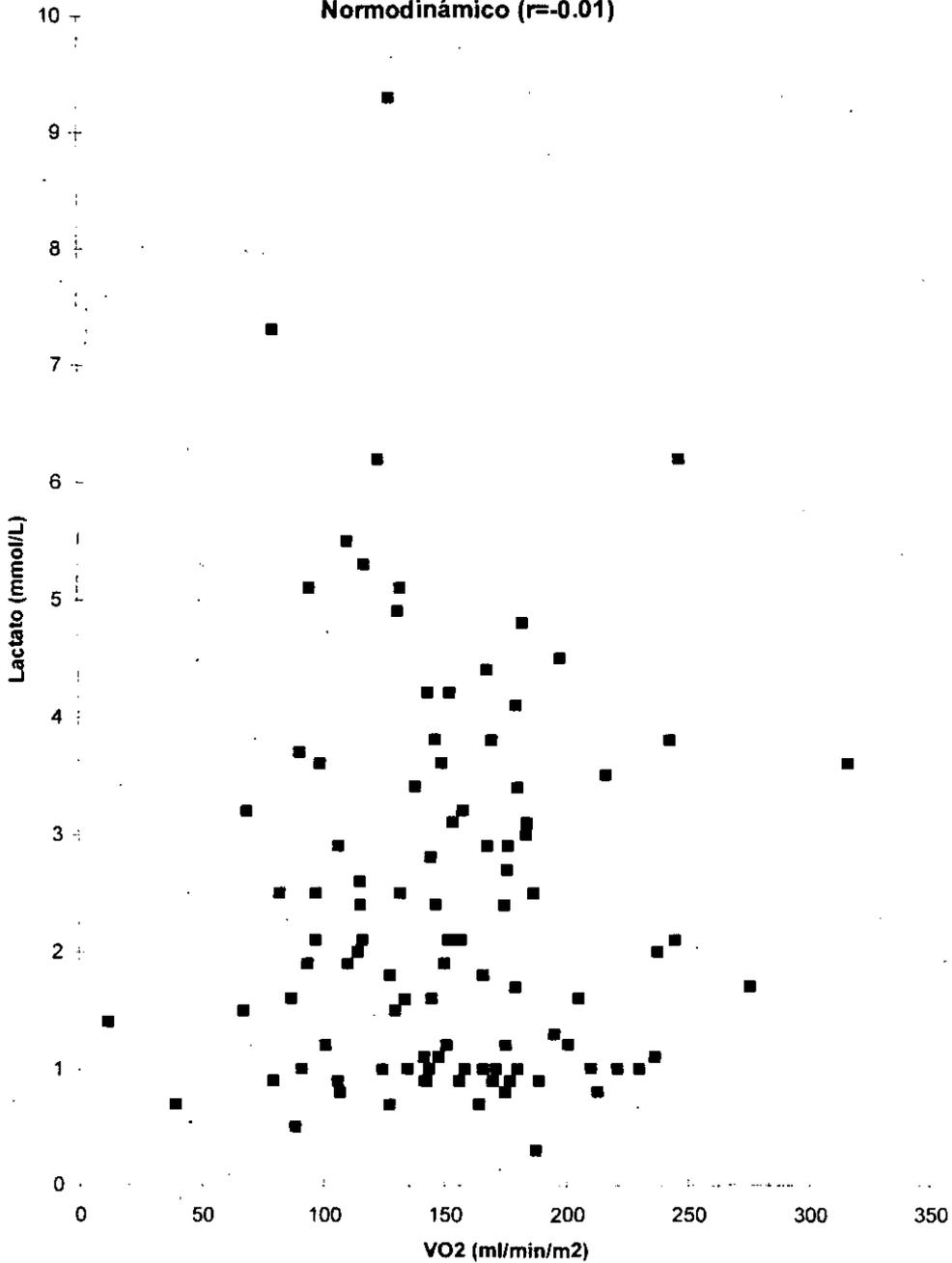
Gráfica 7

Correlacion entre Lactato sérico e IEO2 en pacientes con choque

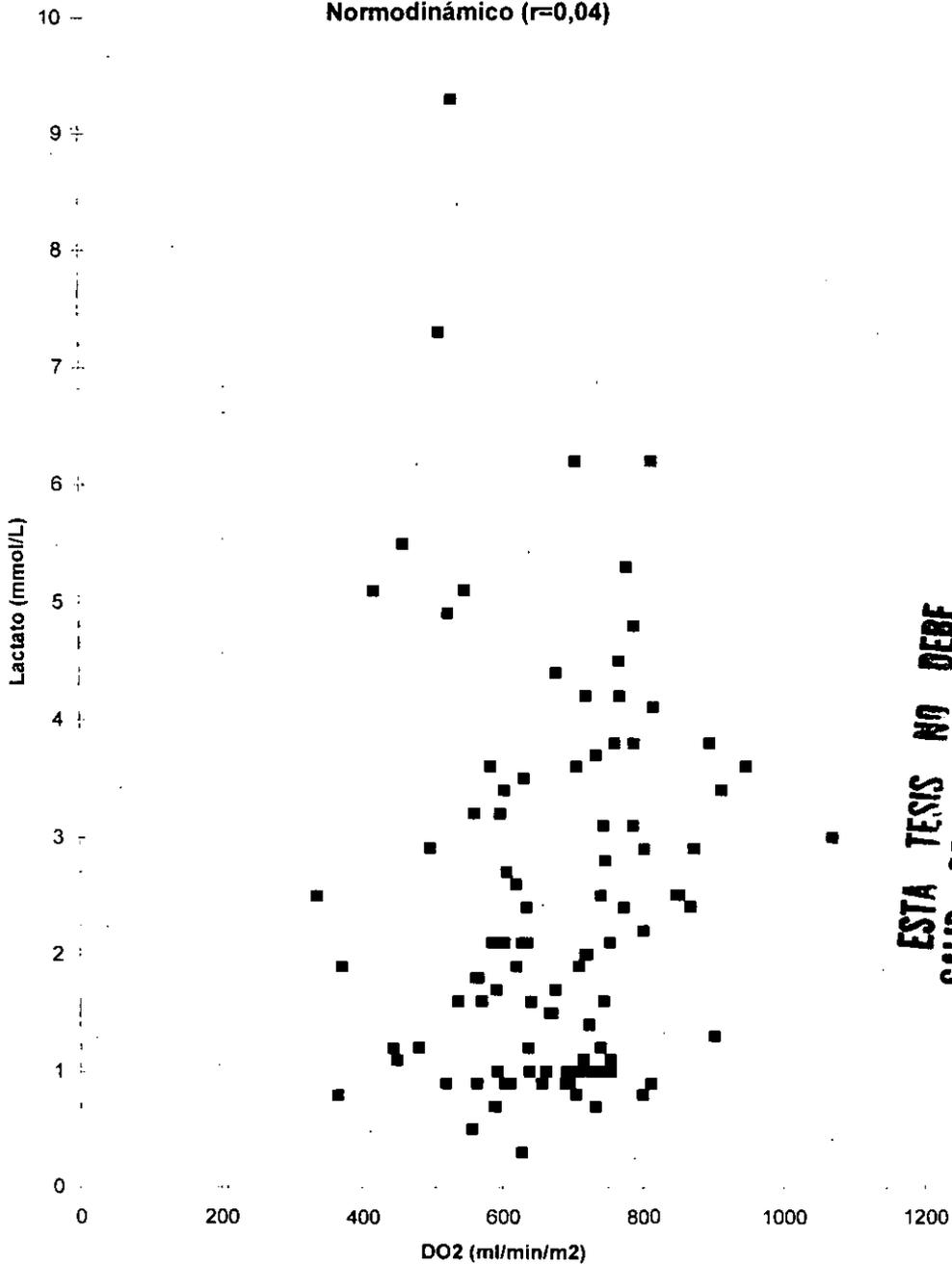
Normodinámico (r=0.14)



Gráfica 8
Correlación entre Lactato sérico y V02 en pacientes con choque Normodinámico ($r=-0.01$)



Gráfica 9
Correlación entre Lactato sérico y DO2 en pacientes con choque Normodinámico (r=0,04)



**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Consideramos que en los resultados encontrados, pudieron influir diversos factores, como el estado nutricional de los pacientes (34), o la administración de aminos exógenas (50-54).

En cuanto al grado nutricional, en nuestro estudio encontramos que de 21 pacientes estudiados, el 28% se encontraban en la percentila 50 del peso para su edad, (según el National Center for Health Statistics percentiles: Physical growth) el 28% se encontraban por debajo de la percentila 5, el 19% por arriba de la percentila 50, el 14% en la percentila 25, y el 11% en la percentila 10 (Figura 5).

Lo anterior nos demuestra una distribución bastante regular entre los pacientes bien nutridos y malnutridos, por lo que consideramos poco probable que éste factor pudiera influir significativamente en los resultados obtenidos.

Llama la atención, sin embargo, el hecho de que de las mediciones obtenidas en pacientes con hiperdinamia franca, sólo el 30% presenta elevación significativa del lactato, y es en este aspecto, donde se podría pensar que el estado nutricional influyera sobre los resultados.

Por otro lado, en cuanto a la administración de aminos exógenas, se ha mencionado en la literatura que la que mas aumenta el consumo de oxígeno y se ha relacionado mas con hiperlactatemia, es la adrenalina. En nuestro estudio encontramos que del total de mediciones realizadas, el 60% se realizó mientras se administraban aminos exógenas diferentes a la adrenalina o noradrenalina, y sólo en el 40% de los casos se realizaron 38-40, mientras se administraban adrenalina además de otras aminos. En ningún caso se administró adrenalina solamente (Figura 6).

Figura 5
Distribución de Pacientes según estado nutricional

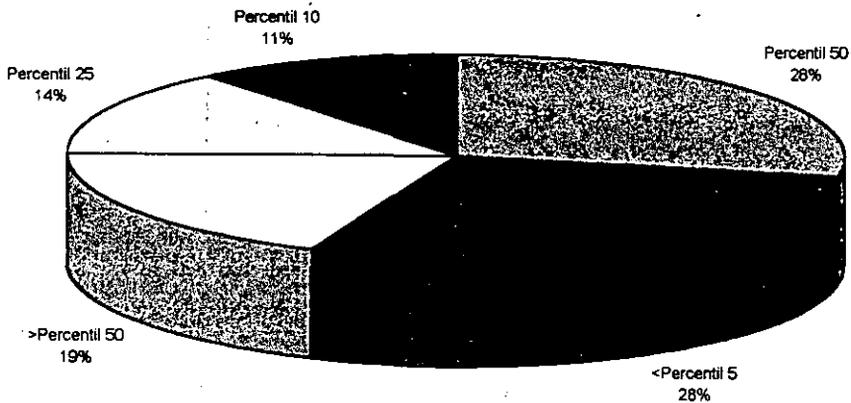
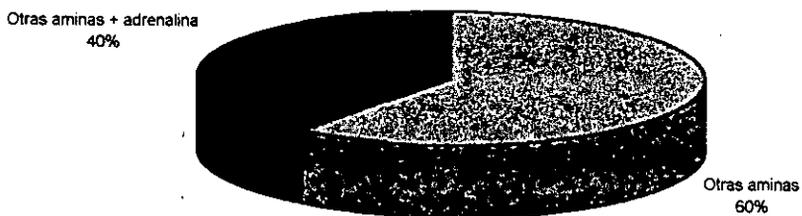


Figura 6
Distribución de pacientes según apoyo Hemodinámico



Finalmente, las conclusiones a las que llegamos en este estudio, es que no hay ninguna correlación significativa entre las variables de transporte de oxígeno, y los niveles de lactato sérico en niños con choque séptico.

Nos permitimos resaltar además, la necesidad de realizar más estudios, con un mayor control de variables como el estado nutricional de los pacientes y la administración de aminos exógenas. Consideramos que sería difícil realizar un estudio en el que se valoraran variables de transporte de oxígeno y gasto cardíaco en pacientes en fases tempranas del complejo SIRS-choque séptico, mientras no se disponga de métodos no invasivos para medición del gasto cardíaco disponibles en unidades de urgencias o de recepción de pacientes, asimismo, consideramos que la terminología existente hasta el momento, no es aún suficiente para categorizar las diversas fases del complejo SIRS-choque, en la práctica, ya que hace falta determinar cuánto tiempo se requiere esperar la respuesta del manejo instituido como cargas de líquidos, hasta cuántas cargas se deben administrar antes de iniciar el apoyo inotrópico, etc.

Considero que mientras no contemos con mejores métodos de monitoreo, del tipo no invasivo para medir funciones complejas, seguiremos realizando un manejo dinámico y hasta cierto punto empírico del paciente basándonos en las características clínicas ya tradicionales como el llenado capilar gasto urinario etc.

BIBLIOGRAFIA

1. Jafari HS, McCracken GH. Sepsis and septic shock: A review for clinicians. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 739-748.
2. Carrillo-López HA, Santos-Preciado, JI. Sepsis y choque séptico. En: Rodríguez R, Velásquez L, Valencia P, Nieto J, Serrano A (Editores). *Urgencias en Pediatría*, 4a. ed. México: Nueva Editorial Interamericana/McGraw-Hill, 1995. [En prensa].
3. American College of Chest Physicians & Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644-1655.
4. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317:653-658.
5. Saéz-Llorens X., McCracken GH. Sepsis syndrome and septic shock in Pediatrics: Currents concepts of terminology, pathophysiology, and management. *J.Pediatr* 1993; 123: 497-508.
6. Bone RC, Sprung CL, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure. *Crit Care Med* 1992; 20:724-726.
7. Bone, R.C. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991; 19: 658-663
8. Schumann RR, Leong SR, Flagg GW. Structure and function of lipopolysaccharide binding protein. *Science* 1990; 249:1429-1431.

9. Wright SD, Ramos RA, Patel M, Miller DS. Septin: a factor in plasma that opsonizes lipopolysaccharide-bearing particles for recognition by CD14 on phagocytes. *J Exp Med* 1992; 176:719-727.
10. Waage A, Brandtzaeg P, Espevik T, Halstensen A. Current understanding of the pathogenesis of gram-negative shock. *Infect Dis Clin N Am* 1991; 5:781-791.
11. Waage A, Brandtzaeg P, Halstensen A, Kierulf P, Espevik T. The complex pattern of cytokines in serum from patients with meningococcal shock: Association between interleukin 6, interleukin 1 and fatal outcome. *J Exp Med* 1989; 169:333-338.
12. Hinshaw LB, Beller-Todd BK, Archer LT, Bruce B, Flournoy DJ, Passey R, Wilson MF. Effectiveness of steroid/antibiotic treatment in primates administered LD₁₀₀ *Escherichia coli*. *Ann Surg* 1981; 194:51-56.
13. Lowry SF, Calvano SE, van der Poll T. Measurement of inflammatory mediators in clinical sepsis. En: Sibbald W, Vincent JL (Editores). *Clinical trials for the treatment of sepsis. Update in Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 1995; 19:86-105.
14. Taylor FB Jr: Baboon model of *E. coli* septic shock: Staging and observations on the role of the vascular endothelium. En Fuhrman BP, Shoemaker WC (Editores). *Critical Care State of the Art*. Fullerton: The Society of Critical Care Medicine, 1989; 10:251-283.
15. Haglund U, Gerdin B. Oxygen-free radicals (OFR) and circulatory shock. *Circ Shock* 1991; 34: 405-411.

16. Sáez X, Lagruta F. The acute phase response reaction during bacterial infection and its clinical impact in children. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12:83-87.
17. Denis EJ. Oxygen transport in cardiogenic and septic shock. *Crit Care Med* 1991; 19:658-663.
18. Thijs LG, Schneider AJ, Groeneveld ABJ. The haemodynamics of septic shock. *Intensive Care Med* 1990;16 (Suppl3): S182-S186.
19. Vincent JL. Cardiovascular management of septic shock. *Infect Dis Clin N Am* 1991; 5:807-816.
20. Schumacher PT, Cain SM. The concept of a critical oxygen delivery. *Intensive Care Med* 1987; 13: 223-229.
21. Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, Suffredini AF, Danner RL, Cunnion RE, Ognibene FP. Septic shock in humans. Advances in the understanding of Pathogenesis, Cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Int Med* 1990; 113: 227-242.
22. Breslow MJ. Hemodynamic changes in sepsis: Pathophysiology and treatment -A Critical Care Medicine review. En: Prough DS, Traystman RJ (Editores). *Critical Care State of the Art*. Society of Critical Care Medicine, Anaheim, 1993; 14:299-319.
23. Astiz ME, Rackow EC, Falk JD, Kaufman BS, Weil MH. Oxygen delivery and consumption in patients with hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med* 1987; 15:26-28.
24. Denis E.J. Practical applications or oxygen transport principles. *Crit Care Med* 1990; 18: S45-S48.

25. Leach R.M., Treacher D.F. Oxygen transport: The relation between oxygen delivery and consumption. *Thorax* 1992; 47: 971-978.
26. Shoemaker W.C. Shock states: Pathophysiology, monitoring, outcome, prediction and therapy. En: Shoemaker W.C., Ayres S.M., Grenvik A., Holbrook P.R., Thompson W.L. (Editores). *Textbook of Critical Care*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 1990:
27. Finch C.A., Lenfant C. Oxygen transport in man. *New Engl J Med* 1972; 268: 407-415.
28. Kruse J.A., Haupt M.T., Puri V.K., Carlson R.W. Lactate levels as predictors of the relationship between oxygen delivery and consumption in ARDS. *Chest* 1990; 98:959-962.
29. Shoemaker W.C., Czer L.S. Evaluation of the biologic importance of various hemodynamic and oxygen transport variables: Which variables should be monitored in postoperative shock? *Crit Care Med* 1979; 7: 424-431.
30. Pinsky M.R. The meaning of cardiac output. *Intensive Care Med* 1990; 16: 415-417.
31. Mayes P.A. Metabolismo de los carbohidratos En: *Bioquímica de Harper. El Manual Moderno*. 9a Ed 1984. pp 162-168.
32. Mizock B.A., Falk J.L. Lactic acidosis in critical illness. *Crit Care Med* 1992; 20: 80-93.
33. Mizock B.A. Controversies in lactic acidosis. Implications in critically ill patients. *JAMA* 1987; 258: 497-501.

34. Landow L. Splachnic lactate production in cardiac surgery patients. *Crit Care Med* 1993; 21: S84-S91.
35. Chernow B., Aduen J., Bernstein W.K., Wiese J. Lactate: The ultimate blood test in Critical Care? En: *Critical care: State of the art*.
36. Broder G., Weil M.H. Excess lactate: An index of reversibility of shock in human patients. *Science* 1964; 143: 1457-1459.
37. Weil M.H., Afifi A.A. Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock) *Circulation* 1970; 41: 989-1001.
38. Gaytán-Becerril A, Olvera-Hidalgo C, Vieto-Rodriguez EE, Chávez-Angeles DS, Salas ME. Índice cardíaco, consumo de oxígeno y lactato sérico en lactantes con choque hipovolémico y séptico. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1980; 37:11-22.
39. Arellano-Penagos M., Olvera-Hidalgo C., Lizalde R.B. Lactato y piruvato plasmáticos en el estado de choque. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1974; 31: 61-71.
40. Cohen R.D., Woods H.F. Lactic acidosis revisited. *Diabetes* 1983; 32: 181-191.
41. Stacpoole P.W. Lactic acidosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22:221
42. Vincent J.L., Dufaye P., Berré J., Leeman M., Degaute J.P., Kahn R.J. Serial lactate determinations during circulatory shock. *Crit Care Med* 1983; 11: 449-451.
43. Bakker J., Coffernils M., Leon M., Gris P., Vincent J.L. Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest* 1991; 99: 956-962.

44. Ronco J.J., Fenwick J.C., Tweedale M.G., Wiggs B.R., Phang T., Cooper D.J., Cunningham K.F., Russell J.A., Walley K.R. Identification of the critical oxygen delivery for anaerobic metabolism in critically ill septic and nonseptic humans. *JAMA* 1991; 270: 1724-1730.
45. Ronco J.J., Fenwick J.C., Wiggs B.R., Phang P.T., Russell J.A., Tweedale M.G. Oxygen consumption is independent of increases in oxygen delivery by Dobutamine in septic patients who have normal or increased plasma lactate. *Am Rev Resp Dis* 1993; 147: 25-31.
46. Astiz M.E., Rackow E.C., Kaufman B., Falk J.L., Weil M.H. Relationship of oxygen delivery and mixed venous oxygenation to lactic acidosis in patients with sepsis and acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 1988; 16: 655-657.
47. Kruse J.A., Zaidi S.A.J., Carlson R.W. Significance of blood lactate levels in critically ill patients with liver disease. *Am J Med* 1987;83:77-82.
48. Moreau R., Hadengue A., Soupison T., Kirstetter P., Mamzer M.F., Vanjak D., Vauquelin P., Assous M., Sicot C. Septic shock in patients with cirrhosis: Hemodynamic and metabolic characteristics and intensive care unit outcome. *Crit Care Med* 1992; 20: 746-750.
49. Notterman D.A. Pharmacology of the cardiovascular system. En Pediatric intensive care. Zimmerman.
50. Moran J.L., O'Fathartaigh M.S., Peisach A.R., Chapman M.J., Leppard P. Epinephrine as an inotropic agent in septic shock: A dose-profile analysis. *Crit Care Med* 1993; 21: 70-77.

51. Fisher D.G., Schwartz P.H., Davis A.L. Pharmacokinetics of exogenous epinephrine in critically ill children. *Crit Care Med* 1993; 21: 111-117.
52. Bakker J., Vincent J.L. Effects of norepinephrine and dobutamine on oxygen transport and consumption in a dog model of endotoxin shock. *Crit Care Med* 1993; 21: 425-432.
53. Berg R.A., Donnerstein R.L., Padbury J.F. Dobutamine infusions in stable, critically ill children: Pharmacokinetics and hemodynamic actions. *Crit Care Med* 1993; 21: 678-686.