

SÍNDROME SÉPTICO, ROQUE

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

11224

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado

37

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO

Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza"

Unidad de Cuidados Intensivos

ESPECIALIDAD

Medicina del Enfermo en Estado Critico

TITULO

EL SÍNDROME SÉPTICO:

FRECUENCIA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL  
HOSPITAL REGIONAL "GENERAL IGNACIO ZARAGOZA"

PRESENTA

DR JUAN CARLOS ROQUE VÁZQUEZ

DIRECTOR

DR. HERNAN NAVARRETE ALARCON

2006

ASESOR

DR. PEDRO RAMOS ROCHA

MÉXICO, D. F. AÑO 200



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 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.

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO

Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza"

Unidad de Cuidados Intensivos

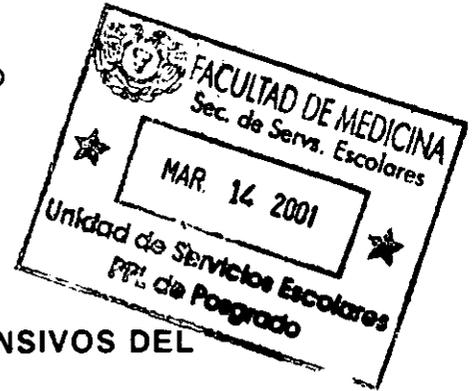
ESPECIALIDAD

Medicina del Enfermo en Estado Critico

TITULO DE LA TESIS

EL SÍNDROME SÉPTICO:

FRECUENCIA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL  
HOSPITAL REGIONAL "GENERAL IGNACIO ZARAGOZA"

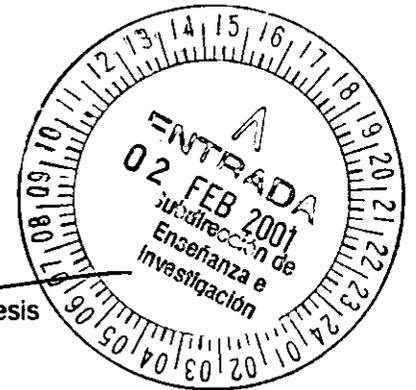


AUTOR

Dr. Juan Carlos Roque Vázquez

A large, stylized handwritten signature in black ink, written over a horizontal line.

Dr. Hernán Navarrete Alarcón  
Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos y Director de Tesis



Dr. Pedro Ramos Rocha  
Médico Adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos y Asesor de Tesis

A handwritten signature in black ink, written over a horizontal line.

Dr. Rene Garcia Sánchez  
Jefe de Investigación

A handwritten signature in black ink, written over a horizontal line.

Dra. Irma del Toro García  
Coordinación de Capacitación, Investigación y Desarrollo



## ÍNDICE:

Resumen	01
Introducción	03
Criterios de Definición	04
Etiología	06
Factores de Riesgo	08
Patogenia	08
Mediadores y respuesta Inflamatoria en Sepsis	11
Cascada Inflamatoria Aguda	15
Planteamiento del Problema	19
Objetivos y justificación	20
Criterios de Inclusión y exclusión	21
Diseño de la Investigación	22
Resultados	23
Gráficas	24
Conclusiones	33
Bibliografía	34
Indice	

**RESUMEN:**

**Introducción.** La sepsis es la respuesta sistémica a infección severa en pacientes críticamente enfermos. La sepsis, sepsis grave y el choque séptico, pueden representar las diferentes etapas de la enfermedad, del mismo cuadro. La sepsis grave y el choque séptico ocurren en personas con enfermedad o trauma preexistentes, y estos son precedidos a la infección, la bacteremia y el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS). La mortalidad por Sepsis o Choque Séptico con Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple (SDOM) es entre el 20 y 50%.

**Objetivo.** Determinar la frecuencia del síndrome séptico, considerándose los diagnósticos de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica, Sepsis grave y Choque Séptico.

**Método.** Se realizó un estudio retrospectivo, y descriptivo, en números reales, proporciones y rangos; se incluyeron y revisaron los expedientes de los pacientes que ingresaron de octubre de 1998 a septiembre del 2000, con algún estadio de síndrome séptico.

**Resultados.** De 825 pacientes, 111 tuvieron un estadio de Síndrome Séptico (12%), con mayor predominio en el sexo femenino 58% y edad promedio de 56 años. El 26.7% presenta SRIS, 38.7% sepsis grave y 40.5% Choque Séptico. El síndrome séptico fue asociado a enfermedades digestivas en 63% de los casos, neumonías 16.2%, infecciones de tejidos blandos 8.1%, infecciones ginecológicas 5.4%, trauma 2.7% y otras 4.5%. Presentaron el 37.2% presentaron SDOM y 23% Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Progresiva Aguda (SIRPA). Procedieron del área quirúrgica el 79.3% de los casos, y del área médica 22%. El Síndrome Séptico se asocio a Diabetes Mellitus en el 35.1% y a Hipertensión Arterial en 35.1% La estancia promedio fue de 9.7 días, y la mortalidad fue de 56%.

**Conclusión.** Es evidente que el Síndrome Séptico es una entidad de alta frecuencia en sus diversos estadios, que se asocia a padecimientos quirúrgicos, y pueden evolucionar a SDOM y SIRPA, con alta tasa de mortalidad.

**Palabras Clave:** Síndrome Séptico, Síndrome de Respuesta inflamatoria Sistémica, Sepsis grave, Choque Séptico, Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple, y Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Progresiva Aguda.

**SUMMARY:**

**Introduction.** The sepsis is the systemic answer to severe infection in critically ill patient. Sepsis, severe sepsis and septic shock, can represent the different stages of the illness, of the same disease. Serious sepsis and septic shock happen in people with illness or previous trauma, and these precede to infection, bacteremia and Systemic Inflammatory Response (SIRS). The mortality for Sepsis or Septic shock with Multiple Organ Dysfunction syndrome (MODS) is between 20 and 50%.

**Objective.** To determine the frequency of septic syndrome, being considered the diagnoses of Systemic Inflammatory Response, severe Sepsis and Septic shock.

**Method.** We carried out a retrospective, and descriptive study, in real numbers, ratios and ranges; they were included and were reviewed the files of patients that entered from October 1998 to September 2000, with any stage of septic syndrome.

**Results.** From 825 patients, 111 had a stadium of Septic Syndrome (12%), with more prevalence in the sex female 58% and 56 year-old average. 26.7% presented SIRS, 38.7% severe sepsis and 40.5% Septic shock. The septic syndrome was associated to digestive illnesses in 63% of the cases, pneumonias 16.2%, infections of soft tissue 8.1%, gynecological infections 5.4%, trauma 2.7% and other 4.5%. 37.2% presented MODS and 23% Acute respiratory distress syndrome (ARDS). 79.3% of the cases Came from the surgical area, and 22% from the medical area The Septic Syndrome was associated to Diabetes Mellitus in 35.1% and to Arterial Hypertension in 35.1% The average staying was of 9.7 days, and the mortality was of 56%.

**Conclusion.** It is evident that the Septic Syndrome is an entity of high frequency in their diverse stages that it associates to surgical sufferings, and they can evolutionate to MODS and ARDS, with a high rate of mortality.

**Key works:** Septic syndrome, Systemic inflammatory response, severe Sepsis, Septic shock, Multiple organ dysfunction syndrome, and Acute respiratory distress syndrome.

## INTRODUCCIÓN

La sepsis es un síndrome inducido por procesos infecciosos con la presencia de dos o más de las siguientes características de la inflamación sistémica: fiebre o hipotermia, leucocitosis o leucopenia, taquicardia y taquipnea o una ventilación minuto supranormal<sup>1</sup>. Cuando un órgano o sistema presenta falla debido a sepsis, la sepsis es considerada severa. Cada año, la mortalidad por sepsis en los Estados Unidos es de 35 a 45%<sup>2</sup>. Afortunadamente, la tasa de mortalidad en algunos subgrupos de pacientes con sepsis que induce falla orgánica tiende a disminuir, a pesar de que no hay una terapia específica para la sepsis<sup>34</sup>. La reducción de la mortalidad puede ser debida, a la detección temprana y tratamiento de los procesos infecciosos, y a la mejora de los cuidados de soporte<sup>5</sup>.

Es frecuente que los pacientes sépticos sucumban debido a las complicaciones de la sepsis. El daño metabólico y hemodinámico son los más frecuentemente observados en la sepsis, resultados de una infección bacteriana a menudo irreversible y mortal. A pesar de los avances en la antibioticoterapia y la tecnología de los cuidados intensivos, la mortalidad atribuida a Choque Séptico excede del 30%. Sobre todo la mortalidad ocurre cuando se asocia el Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Progresiva Aguda (SIRPA) en más del 90% de los pacientes. Dado que la incidencia de sepsis se encuentra en aumento, esta entidad es uno de los problemas más importantes a resolver en las Unidades de Cuidados Intensivos.

### Criterios de Definición

En fecha reciente, el Colegio Americano de Médicos del Tórax y la sociedad de Medicina Crítica establecieron nuevas definiciones con el objeto que pudieran aplicarse a los pacientes con sepsis, y que por su importancia conceptual y práctica se consideran a continuación (tabla 1)<sup>6</sup>

<p><b>Infección</b> Fenómeno caracterizado por respuesta inflamatoria a la invasión por microorganismos en los tejidos estériles del huésped.</p>
<p><b>Bacteriemia</b> Presencia de bacterias viables en la sangre.</p>
<p><b>Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica</b> Es la respuesta inflamatoria sistémica producida por una gran variedad de procesos clínicos. La respuesta se manifiesta por dos o más de las siguientes condiciones: Temperatura mayor de 38°C; Frecuencia cardíaca mayor de 90 por minuto Frecuencia respiratoria mayor del 20% o una PaCO<sub>2</sub> menor de 32 mmHg, Valores de leucocitos mayores de 12,000/mm<sup>3</sup>, o menores de 4,000 mm<sup>3</sup>, o más del 10% de las formas inmaduras (bandas).</p>
<p><b>Sepsis</b> Es la respuesta inflamatoria sistémica resultado de un proceso infeccioso que se confirma y manifiesta por dos o más de las siguientes condiciones: a) temperatura mayor de 38°C, b) frecuencia cardíaca mayor de 90 por minuto, c) frecuencia respiratoria mayor del 20%, o una PaCO<sub>2</sub> menor de 32 mmHg, d) cifras de leucocitos mayores de 12,000/mm<sup>3</sup> o menores de 4,000/mm<sup>3</sup>, o más del 10% de formas inmaduras (bandas).</p>
<p><b>Sepsis Grave</b> Sepsis asociada con disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión. La alteración de la perfusión puede incluir acidosis láctica, oliguria o alteración aguda del estado mental.</p>
<p><b>Choque Séptico</b> Inducido por sepsis, con hipotensión arterial a pesar de una adecuada administración de líquidos sola o acompañado de alteraciones de la perfusión, que puede incluir acidosis láctica, oliguria y alteraciones del estado mental en forma aguda. Aunque los pacientes que reciben inotrópicos o agentes vasopresores pueden no presentar hipotensión al momento en que se registran alteraciones de la perfusión</p>
<p><b>Hipotensión inducida por Sepsis</b> Presión arterial sistólica menor de 90 mmHg o una disminución de 40 mmHg del registro basal en ausencias de otras causas de hipotensión.</p>
<p><b>Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple.-</b> Presencia de alteraciones de función orgánica en un paciente grave en que la homeostasis no se puede mantener sin intervención terapéutica.</p>

Tabla 1. Criterios de definición del síndrome séptico.

### Septicemia.

En el pasado se definió como la presencia de microorganismos o sus toxinas en la sangre. Este término ha sido usado clínicamente y en la literatura médica de diversas maneras, lo que ha ocasionado confusión y dificultad para interpretar la información. *Septicemia* no describe en forma completa el espectro de los organismos patógenos que pueden infectar la sangre. Por lo anterior, se ha sugerido que se elimine de la nomenclatura habitual.

### Sepsis.

Término usado y que implica una respuesta clínica originada por un proceso infeccioso. En forma similar o idéntica, esta respuesta puede originarse en ausencia de infección, por lo que en la conferencia de 1991 en Chicago se propuso la frase de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) para describir este proceso inflamatorio, sin considerar su causa<sup>7</sup>.

La respuesta inflamatoria sistémica está asociada con un gran número de condiciones clínicas. Además de los problemas infecciosos que pueden producir SRIS, otras causas patológicas de origen no infecciosos también pueden producirla y entre estas pueden mencionarse: pancreatitis, isquemia, traumatismo múltiple y lesión tisular, choque hemorrágico, lesión orgánica con mediación inmunológica y la administración exógena de los mismos mediadores de la respuesta inflamatoria, como factor de necrosis tumoral (FNT) y otras citocinas.

Cuando el SRIS es el resultado de un proceso infeccioso confirmado se denomina sepsis. En una circunstancia clínica, el término sepsis representa la respuesta inflamatoria sistémica por la presencia de infección. La sepsis ha sido bien reconocida como una respuesta inflamatoria sistémica a un proceso infeccioso activo en el huésped. El uso de una amplia definición clínica en el proceso de

sepsis puede facilitar estudios de los mecanismos patogénicos en la producción de la respuesta inflamatoria sistémica a la infección, así como de las causas no infecciosas del SRIS. La sepsis debe entenderse como un proceso continuo con diversos grados de severidad. Desde el punto de vista clínico y fisiopatológico se reconocen las siguientes:

**Sepsis Grave.**

Se define como la sepsis acompañada de disfunción orgánica, hipoperfusión o sepsis que induce hipotensión. La hipoperfusión incluye acidosis láctica, oliguria y alteraciones del estado mental.

**Sepsis que induce Hipotensión.**

Se define por presión arterial sistólica menor de 90 mmHg o una disminución de 40 mmHg o más en ausencia de otras causas de hipotensión.

**Choque séptico.**

Se define como sepsis que induce hipotensión, pero que persiste a pesar de una adecuada administración de líquidos, con la presencia de hipoperfusión o disfunción orgánica múltiple<sup>8</sup>. Los pacientes que reciben apoyo con inotrópicos o agentes vasopresores, y en quienes a pesar de ello la hipotensión persiste, y que manifiestan alteraciones por la hipoperfusión o disfunción orgánica se consideran dentro del choque séptico<sup>9</sup>.

**Etiología**

Pueden intervenir los siguientes

- a) Bacterias gram Negativas
- b) Bacterias gram positivas
- c) Virus
- d) Hongos

sepsis puede facilitar estudios de los mecanismos patogénicos en la producción de la respuesta inflamatoria sistémica a la infección, así como de las causas no infecciosas del SRIS. La sepsis debe entenderse como un proceso continuo con diversos grados de severidad. Desde el punto de vista clínico y fisiopatológico se reconocen las siguientes:

**Sepsis Grave.**

Se define como la sepsis acompañada de disfunción orgánica, hipoperfusión o sepsis que induce hipotensión. La hipoperfusión incluye acidosis láctica, oliguria y alteraciones del estado mental.

**Sepsis que induce Hipotensión.**

Se define por presión arterial sistólica menor de 90 mmHg o una disminución de 40 mmHg o más en ausencia de otras causas de hipotensión.

**Choque séptico.**

Se define como sepsis que induce hipotensión, pero que persiste a pesar de una adecuada administración de líquidos, con la presencia de hipoperfusión o disfunción orgánica múltiple<sup>8</sup>. Los pacientes que reciben apoyo con inotrópicos o agentes vasopresores, y en quienes a pesar de ello la hipotensión persiste, y que manifiestan alteraciones por la hipoperfusión o disfunción orgánica se consideran dentro del choque séptico<sup>9</sup>.

**Etiología**

Pueden intervenir los siguientes

- a) Bacterias gram Negativas
- b) Bacterias gram positivas
- c) Virus
- d) Hongos

- e) Protozoarios
- f) Espiroquetas
- g) Rickettsias
- h) Clamidas

Dos terceras partes de los casos de choque séptico son causados por las bacterias gram negativas y cerca de la tercera parte por los gram positivos.

Gram negativos:

- a) Escherichia coli
- b) Klebsiella
- c) Pseudomona
- d) Serratia
- e) Enterobacter
- f) Proteus

La mortalidad por pseudomonas es de 70% y por Escherichia coli es de 40%.

La incidencia de sepsis y de choque séptico por gram positivo ha aumentado, e incluso se ha publicado igual incidencia por gram positivos y gram negativos.

Gram positivos:

- a) Estreptococos
- b) Estafilococos

Entre las fuentes potenciales de bacteriemia en el paciente crítico está el tubo digestivo, con una población de bacterias aeróbicas gram negativas. Las infecciones genitourinarias incluyen pielonefritis, que probablemente resulten de contaminación fecal. La colonización por gram negativos de la orofaringe se presenta en 57% de los pacientes críticos. En pacientes con insuficiencia respiratoria que se encuentran con apoyo mecánico ventilatorio la colonización

por gérmenes Gram. negativos pueden actuar como fuentes de neumonías y el desarrollo subsecuente de sepsis. En pacientes con intubación nasotraqueal el desarrollo de sinusitis es probable al obstruirse el drenaje maxilar.

Fuentes probables de Infección:

- Gastrointestinal
- Genitourinario
- Orofaringe
- Respiratorio
- Sinusitis
- Sistema nervioso
- Procedimientos invasivos (catéteres, sellos pleurales, drenajes, etc.)
- Colecciones intraabdominales
- Heridas quirúrgicas

Factores de Riesgo:

- Edad (extremos de la vida)
- Enfermedad sistémica de base
- Estado inmunológico
- Alcoholismo
- Uso de esteroides
- Uso de inmunosupresores
- Diabetes mellitus
- Procedimientos invasivos

Patogenia.

La patogenia de la sepsis se desconoce con exactitud. Es cierto que el factor desencadenante es la presencia de un foco de infección en un paciente con un

por gérmenes Gram. negativos pueden actuar como fuentes de neumonías y el desarrollo subsecuente de sepsis. En pacientes con intubación nasotraqueal el desarrollo de sinusitis es probable al obstruirse el drenaje maxilar.

Fuentes probables de Infección:

- Gastrointestinal
- Genitourinario
- Orofaringe
- Respiratorio
- Sinusitis
- Sistema nervioso
- Procedimientos invasivos (catéteres, sellos pleurales, drenajes, etc.)
- Colecciones intraabdominales
- Heridas quirúrgicas

Factores de Riesgo:

- Edad (extremos de la vida)
- Enfermedad sistémica de base
- Estado inmunológico
- Alcoholismo
- Uso de esteroides
- Uso de inmunosupresores
- Diabetes mellitus
- Procedimientos invasivos

Patogenia.

La patogenia de la sepsis se desconoce con exactitud. Es cierto que el factor desencadenante es la presencia de un foco de infección en un paciente con un

por gérmenes Gram. negativos pueden actuar como fuentes de neumonías y el desarrollo subsecuente de sepsis. En pacientes con intubación nasotraqueal el desarrollo de sinusitis es probable al obstruirse el drenaje maxilar.

Fuentes probables de Infección:

- Gastrointestinal
- Genitourinario
- Orofaringe
- Respiratorio
- Sinusitis
- Sistema nervioso
- Procedimientos invasivos (catéteres, sellos pleurales, drenajes, etc.)
- Colecciones intraabdominales
- Heridas quirúrgicas

Factores de Riesgo:

- Edad (extremos de la vida)
- Enfermedad sistémica de base
- Estado inmunológico
- Alcoholismo
- Uso de esteroides
- Uso de inmunosupresores
- Diabetes mellitus
- Procedimientos invasivos

Patogenia.

La patogenia de la sepsis se desconoce con exactitud. Es cierto que el factor desencadenante es la presencia de un foco de infección en un paciente con un

ambiente propicio, que permita su diseminación por el torrente sanguíneo al resto del organismo. La mera presencia de microorganismo en el flujo sanguíneo no basta para desencadenar el desarrollo de sepsis.

Se requiere, por tanto, una respuesta del huésped, con la activación de múltiples mediadores y la iniciación de varias cascadas que desencadenan una respuesta inflamatoria sistémica a la infección<sup>10</sup>.

Los mediadores endógenos que participan en esta respuesta inflamatoria sistémica son numerosos y complejos, e incluyen<sup>11</sup>:

- Cascada de la coagulación
- Activación del complemento
- Cininas
- Oxido nítrico
- Factor de necrosis tumoral (FNT)
- Interleucinas (IL)
- Productos del ácido araquidónico
- Factores depresores del miocardio
- Leucocitos polimorfonucleares
- Endorfinas
- Histamina
- Macrófagos
- Enzimas lisosomales
- Plaquetas
- Factor activador plaquetario
- Radicales libres de oxígeno tóxicos

Estos factores son difíciles de clasificar como iniciadores, propagadores o simples espectadores durante la respuesta inflamatoria sistémica.

Como se ha mencionado, es necesario un sitio de infección para que se genere una liberación intravascular de varias toxinas y productos microbianos. Estas sustancias pueden ser exotoxinas, componentes de la pared celular, endotoxinas o el propio microorganismo. Estos productos microbianos pueden entonces estimular la liberación de otros mediadores endógenos desde: neutrófilos, monocitos, macrófagos y células endoteliales.

La endotoxina o más específicamente el fosfolípido A (FLA) es un componente del lipopolisacárido que se encuentra en la pared externa de las bacterias gram negativas

Inicialmente se postuló que la causa de choque en las infecciones por gram negativos se debía a la endotoxina como principal mediador (1951). Químicamente la endotoxina se compone por tres partes: Antígeno O (de superficie), antígeno R (central) y lípido A.

El antígeno O de superficie es un polisacárido serológicamente específico que ha permitido caracterizar a las bacterias. El antígeno R central es un oligosacárido, también denominado glucolípido, el cual es más constante entre varios microorganismos gram negativos. El fosfolípido A es el principal componente que despierta la respuesta inflamatoria.

Las endotoxinas son componentes integrales de las membranas bacterianas y son vitales para el crecimiento y supervivencia de los microorganismos. Aunque no se secretan, en ciertas circunstancias son liberadas y, además, son capaces de ejercer sus efectos tóxicos. No producen efectos como la fiebre o el choque en forma directa, sino que actúan a través de ciertos mediadores del propio huésped,

como el factor de necrosis tumoral (FNT) e Interleucinas, que son liberadas por los macrófagos.

Las endotoxinas libres forman un complejo con una proteína que circula en la sangre, la proteína de enlace del lipopolisacárido (PEL). Posteriormente este complejo se une al receptor del macrófago (CD14), para activarlo y estimular la liberación de citocinas. Además, las endotoxinas son también capaces de activar a los macrófagos directamente sin mediación de PEL, ni de CD14.

Las endotoxinas estimulan los macrófagos y provocan la liberación de proteínas radicales libres de oxígeno, óxido nítrico y lípidos (prostaglandinas E<sup>2</sup>, tromboxano A<sup>2</sup>, factor activador de plaquetas). Estos mediadores pueden producir en formas separada, simultánea o secuencial, diferentes efectos entre ellos:

- Taquicardia
- Aumento del Gasto Cardíaco
- Disminución de las resistencias vasculares sistémicas (RVS)
- Disminución de la Presión arterial media (PAM)
- Disminución del trabajo ventricular izquierdo
- Depresión miocárdica
- Hipertensión pulmonar
- Aumento del gradiente alveolo arterial
- Aumento de la permeabilidad endotelial
- Disminución de la PaO<sup>2</sup>
- Disminución de la extracción de O<sup>2</sup>

#### MEDIADORES Y RESPUESTA INFLAMATORIA EN LA SEPSIS

Metabolitos del Ácido Araquidónico.

como el factor de necrosis tumoral (FNT) e Interleucinas, que son liberadas por los macrófagos.

Las endotoxinas libres forman un complejo con una proteína que circula en la sangre, la proteína de enlace del lipopolisacárido (PEL). Posteriormente este complejo se une al receptor del macrófago (CD14), para activarlo y estimular la liberación de citocinas. Además, las endotoxinas son también capaces de activar a los macrófagos directamente sin mediación de PEL, ni de CD14.

Las endotoxinas estimulan los macrófagos y provocan la liberación de proteínas radicales libres de oxígeno, óxido nítrico y lípidos (prostaglandinas E<sup>2</sup>, tromboxano A<sup>2</sup>, factor activador de plaquetas). Estos mediadores pueden producir en formas separada, simultánea o secuencial, diferentes efectos entre ellos:

- Taquicardia
- Aumento del Gasto Cardíaco
- Disminución de las resistencias vasculares sistémicas (RVS)
- Disminución de la Presión arterial media (PAM)
- Disminución del trabajo ventricular izquierdo
- Depresión miocárdica
- Hipertensión pulmonar
- Aumento del gradiente alveolo arterial
- Aumento de la permeabilidad endotelial
- Disminución de la PaO<sup>2</sup>
- Disminución de la extracción de O<sup>2</sup>

#### MEDIADORES Y RESPUESTA INFLAMATORIA EN LA SEPSIS

Metabolitos del Ácido Araquidónico.

Niveles elevados de los metabolitos del ácido Araquidónico, como la presencia de prostaciclina ( $\text{PGI}^2$ ) y el tromboxano ( $\text{TxA}^2$ ), han sido demostrados en los pacientes con choque séptico. La atención ha sido enfocada a los eicosanoides, que son ácidos grasos con propiedades vasoactivas. Las membranas celulares, en particular los fosfolípidos, funcionan como precursores de eicosanoides. En principio la acción de enzimas lisosomales, fosfolipasas A, C y D, sobre la membrana celular liberan ácido Araquidónico; entonces estos ácidos son metabolizados por las monooxigenasas, ciclooxigenasa o lipooxigenasa. Los productos de estas reacciones son los eicosanoides: epóxidos, leucotrienos y prostaglandinas.

Las prostaglandinas son metabolitos derivados de la vía ciclooxigenasa y se han encontrado en varias circunstancias como en procesos inflamatorios, enfermedad ulcerosa péptica, disfunción plaquetaria, diarrea, fiebre y choque. Los eicosanoides son degradados por enzimas renales, hepáticas y pulmonares.

En la vía de la ciclooxigenasa, la acción catalítica de la enzima sobre el ácido Araquidónico conduce a la formación de endoperóxidos, prostaglandinas G y  $\text{H}^2$ ; más tarde, la acción de la sintetasa de prostaciclina forma la  $\text{PGI}^2$ , mientras que la sintetasa de tromboxano, que se encuentra en las plaquetas, tejido pulmonar y fibroblastos pulmonares, metaboliza los endoperóxidos a tromboxano  $\text{A}^2$  ( $\text{TxA}^2$ ).

La  $\text{PGI}^2$  liberada de las células endoteliales vasculares es vasodilatadora. El tromboxano  $\text{A}^2$  es un vasoconstrictor potente. Otras acciones incluyen agregación de neutrófilos y plaquetas, aumento de la permeabilidad de las membranas celulares y causa broncoconstricción.

Productos adicionales de la vía de la ciclooxigenasa son la PGE<sup>2</sup> y la PGD<sup>2</sup>, las cuales pueden potenciar los efectos de la histamina y la bradicinina sobre la permeabilidad vascular y contribuir a la respuesta inflamatoria sistémica.

La vía de la lipooxigenasa produce leucotrienos, algunos de los cuales se han implicado como mediadores de numerosas enfermedades inflamatorias. Los leucotrienos son potentes quimiotácticos para eosinófilos y neutrófilos, además de los agentes activadores linfocíticos. Algunos leucotrienos tienen un papel importante en la modificación de la composición y la función de la membrana. En estudios clínicos en humanos se han encontrado TxA<sup>2</sup> y PGI<sup>2</sup>, su concentración plasmática se correlacionó con la presencia de disfunción orgánica múltiple (DOM). La elevación de PGI<sup>2</sup> se correlacionó con una mejor función orgánica y mayor sobrevivencia, mientras que el TXB<sup>2</sup> se correlaciono con DOM e incremento en la mortalidad; este último se asoció a sepsis y choque séptico. Los niveles de fosfolipasa A, se correlacionaron directamente con hipotensión, tanto en su gravedad como en su duración.

Se ha demostrado en estudios que la inhibición de la vía de la ciclooxigenasa por medio de agentes antiinflamatorios no esteroideos, bloquean la producción específica de tromboxanos, mejorando las alteraciones fisiológicas en los estadios tempranos, pero no cambió las alteraciones hemodinámicas y pulmonares tardías. Endorfinas.

Los opiáceos endógenos o endorfinas, son extensamente estudiadas desde su descubrimiento en 1976, productoras de hipotensión y taquicardia que puede evolucionar a estado de choque, y que los síntomas pueden ser revertidos con la administración de antagonista de los opiáceos como la naloxona. La liberación de las endorfinas puede deberse a un factor desencadenante como las endotoxinas.

En varios estudios se ha demostrado la participación de las endorfinas en el choque séptico. Después que la hipotensión se establece, la naloxona ha demostrado potencia para revertir y mejorar la función cardiovascular, aumenta el índice cardíaco y la presión arterial media, pero no mejora la acidosis láctica presente en el estado de choque séptico.

#### Complemento.

El sistema de complemento, tanto la vía clásica como la vía alterna, es una de las principales cascadas activadas en el paciente séptico. La vía clásica se inicia con la unión del componente C1q a anticuerpos (IgG o IgM) que han reaccionado con su correspondiente antígeno. La endotoxina actúa como activador sobre la vía alterna; los agregados de polisacáridos, lipopolisacáridos y algunas inmunoglobulinas (IgA, IgE, IgG-4 que no inician la secuencia del complemento vía C1q) activan al sistema de properdina como vía alterna. De los factores del complemento, El C5a es biológicamente el más potente, promueve la fagocitosis bacteriana y actúa como quimiotáctico para activar neutrófilos; actúa también como anafilotoxina, produciendo la liberación de mediadores, además de inducir agregación neutrófila

La activación intravascular del complemento causa agregación, estimulación y atrapamiento de neutrofilos en la microcirculación con el consecuente daño endotelial, debido tal vez a la activación de metabolitos tóxicos de oxígeno. El fragmento C5a es responsable de la agregación de neutrófilos, que actúan como microémbolos afectando la circulación pulmonar y de otros tejidos.

#### Citocinas.

Son productos polipeptídicos activados de células como monocitos-macrófagos (monocinas), además de leucocitos (interleucinas), linfocitos (linfocinas). Existen

numerosas citocinas llamadas interleucinas (IL); se les atribuye acción mediadora en la sepsis. Las múltiples acciones de las citocinas se pueden dividir en tres:

- a. mediadores de la inflamación local y sistémica
- b. activación linfocitaria
- c. efectos sobre la hematopoyesis (como promover la maduración de progenitores mieloides al estimular IL1 e IL6, y la producción de factores estimulantes de colonias hematopoyéticas).

#### Factor de Necrosis Tumoral

Es uno de los principales mediadores de la sepsis y del choque séptico, anteriormente llamada caquectina, funciona por la unión a receptores específicos de manera local en el sitio de la infección o de manera generalizada en órganos distantes. Es estimulado por los lipopolisacáridos causante de caquexia y pérdida de peso; también causa fiebre, anorexia, descarga simpática y liberación de corticotropina. Estimula la síntesis de proteínas reactantes de fase aguda, disminuye la síntesis de albúmina, estimula la lipogénesis y aumenta la producción de lactato. Induce la síntesis y liberación de otros mediadores (citocinas, metabolitos del ácido araquidónico y complemento). Son evidentes los mecanismos de lesión celular directa que al momento están en investigación.

#### CASCADA INFLAMATORIA AGUDA

Los mediadores de la respuesta inflamatoria aguda, inician cuatro procesos interrelacionados en cascada que se mencionan a continuación, siendo un resultado de la respuesta inflamatoria sistémica a la infección en un proceso acelerado sin control<sup>12</sup>.

numerosas citocinas llamadas interleucinas (IL); se les atribuye acción mediadora en la sepsis. Las múltiples acciones de las citocinas se pueden dividir en tres:

- a. mediadores de la inflamación local y sistémica
- b. activación linfocitaria
- c. efectos sobre la hematopoyesis (como promover la maduración de progenitores mieloides al estimular IL1 e IL6, y la producción de factores estimulantes de colonias hematopoyéticas).

#### Factor de Necrosis Tumoral

Es uno de los principales mediadores de la sepsis y del choque séptico, anteriormente llamada caquectina, funciona por la unión a receptores específicos de manera local en el sitio de la infección o de manera generalizada en órganos distantes. Es estimulado por los lipopolisacáridos causante de caquexia y pérdida de peso; también causa fiebre, anorexia, descarga simpática y liberación de corticotropina. Estimula la síntesis de proteínas reactantes de fase aguda, disminuye la síntesis de albúmina, estimula la lipogénesis y aumenta la producción de lactato. Induce la síntesis y liberación de otros mediadores (citocinas, metabolitos del ácido araquidónico y complemento). Son evidentes los mecanismos de lesión celular directa que al momento están en investigación.

#### CASCADA INFLAMATORIA AGUDA

Los mediadores de la respuesta inflamatoria aguda, inician cuatro procesos interrelacionados en cascada que se mencionan a continuación, siendo un resultado de la respuesta inflamatoria sistémica a la infección en un proceso acelerado sin control<sup>12</sup>.

### **Inflamación Endotelial**

Casi todos los mediadores de la sepsis tienen efectos directos en la vasculatura. Al exponerse el endotelio a la endotoxina, su permeabilidad para el FNT, IL-1, FAP, leucotrienos y TxA<sup>2</sup> se incrementa.

Un daño adicional al endotelio puede resultar de la activación de la cascada del complemento; la activación del complemento causa alteraciones vasculares directas e indirectas por medio de la activación de los neutrófilos (los neutrófilos pueden ser activados por otros mediadores endógenos). Durante la degranulación puede dañar al endotelio por liberación de enzimas lisosomales y radicales libres de oxígeno. Los neutrófilos también pueden alterar el flujo sanguíneo y de este modo intensificar los efectos de otros mediadores en el endotelio y contribuir a la formación de microtrombos.

La liberación de mediadores generalmente está localizada y su vida media es corta. De manera normal se dispone de capacidad para autorregular la liberación o producción de inhibidores. Así, la respuesta inflamatoria es controlada. Si persiste la reacción inflamatoria, el endotelio se vuelve mucho más permeable. Mediadores adicionales pueden ser liberados a la circulación sistémica y causar daño inflamatorio a otros sitios.

### **Alteraciones en la regulación de la coagulación.**

La activación del sistema de la coagulación se produce por exposición del endotelio a la endotoxina, FNT alfa, IL-1 y otros mediadores endógenos a través de un agente más específico, como factores de producción de permeabilidad vascular o procoagulantes derivados de macrófagos y citocinas inflamatorias. La denudación endotelial permite que la colágena se exponga al flujo sanguíneo; de esta forma se activan los sistemas de contacto y coagulación produciendo la

adhesión plaquetaria. Además, simultáneamente, la regulación descendente de la coagulación (downregulation) es atenuada; la mayoría de los inhibidores de la coagulación están presentes en niveles mínimos. De esta forma, aunque la actividad fibrinolítica está aumentada en el curso temprano de la sepsis, es rápidamente inhibida. Lo anterior puede resultar de la producción aumentada de los inhibidores del activador del plasminógeno, disminuyendo en consecuencia el activador de plasminógeno tisular inducido por el FNT alfa, la IL-1 o ambos.

#### **Alteraciones en el Tono Vascular.**

Los mediadores liberados durante la sepsis son poderosos vasorreguladores, incluyendo PGI<sup>2</sup>, TxA<sup>2</sup>, histamina (liberada por los mastocitos), bradicinina (producidas por la activación del sistema de contacto) y la serotonina de las plaquetas activadas, así como el Oxido Nítrico (NO), potente vasorregulador y el principal determinante de la hipotensión que se observa en los pacientes con sepsis<sup>13</sup>.

La liberación de muchos de estos vasorreguladores es en la mayoría de las veces a nivel local. Grandes cantidades de vasodilatadores y vasoconstrictores pueden producirse simultáneamente en diferentes áreas del organismo condicionando alteraciones locales en el sistema circulatorio. Los leucotrienos también inician alteraciones en el sistema circulatorio o dentro de los órganos de manera puntual. Las anomalías en el flujo sanguíneo también alteran el tono vascular, ya que estimulan en forma importante la liberación de vasorreguladores. Estas modificaciones pueden alterar el depósito de plaquetas en el subendotelio, lo cual también depende de un estímulo constante.

Los reguladores del tono vascular contribuyen con otros procesos durante la sepsis; por ejemplo, la histamina, serotonina, y bradicinina puede alterar

directamente la permeabilidad vascular. La histamina causa redistribución de las moléculas de adhesión, lo cual modifica la adhesión de los neutrófilos al endotelio, situación que también es observada como efecto del óxido nítrico.

### **Depresión Miocárdica**

La causa más probable de daño cardíaco, son las sustancias depresoras del miocardio, demostradas en diversos estudios. Estas sustancias producen depresión miocárdica reversible, dilatación ventricular y disminución de la fracción de expulsión<sup>14</sup>.

Otros mediadores de la sepsis también afectan al corazón. El FNT alfa deprime el acortamiento de los miocitos cardíacos condicionando depresión del miocardio. El FAP ejerce un efecto inotrópico negativo y disminuye de manera muy importante la presión arterial. Los leucotrienos C4, D4 y E4 disminuyen el flujo sanguíneo coronario y la contractilidad miocárdica. La IL-2 induce disfunción cardiovascular; su administración produce disminución de la presión arterial, de las resistencias vasculares sistémicas, de la fracción de expulsión y del gasto cardíaco<sup>15</sup>.

Esta respuesta inflamatoria a la infección no se debe a la acción individual de los mediadores sino a su interacción, en donde algunas ocasiones se sinergizan sus efectos y en otras se antagonizan. De esta manera, la presencia mayor de un mediador o la ausencia del mismo pueden alterar en forma marcada los efectos biológicos de otros mediadores, quizá fundamentalmente para evitar el desencadenamiento descontrolado del proceso inflamatorio. Sin embargo, a la luz de los conocimientos actuales no está bien precisado.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome séptico, es una causa frecuente de hospitalización e ingreso, a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza"

La frecuencia del Síndrome Séptico, en el Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza" no ha sido reportada, por tal motivo se considera necesario analizar la casuística de este síndrome.

¿Cuál es la frecuencia del Síndrome Séptico, en la Unidad de Cuidados Intensivos, del Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza"?

## OBJETIVOS

### Primario:

Determinar la frecuencia del Síndrome Séptico en la Unidad de Cuidados Intensivos, del Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza"

### Secundario:

Determinar las causas que la desencadenan, las características de los pacientes, la estancia promedio.

## JUSTIFICACIÓN

El Síndrome séptico, es una de las complicaciones con alto índice de ingreso a la unidad, por lo que se considera necesario determinar su frecuencia, y los factores que están asociados a tal entidad.

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

Pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos de octubre de 1988 a septiembre del 2000.

Pacientes que tengan cualquiera de los siguientes situaciones, sin considerar la etiología desencadenante:

- a. Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica
- b. Sepsis Grave
- c. Choque séptico
- d. Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple

**CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- a. Pacientes que no cumplan los criterios de inclusión
- b. Aquellas entidades localizadas o no sistémicas
- c. Pacientes que no ingresaron a la unidad

## DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

### TIPO DE ESTUDIO

Retrospectivo, descriptivo, observacional, transversal y abierto.

### ESTADÍSTICA

Descriptiva en números reales, proporciones y rangos.

### LIMITE DE ESPACIO

En este estudio se incluyeron a todos los pacientes que ingresaron, a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza",

### LIMITES DE TIEMPO

Periodo comprendido de octubre de 1998 a septiembre del 2000.

### UNIVERSO Y MUESTRA

A través de un muestreo no probabilístico de tipo concurrente, se revisaron todos los expedientes de los pacientes con diagnóstico de Síndrome Séptico, quienes ameritaron su ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza", en el período comprendido de octubre de 1998 a septiembre del 2000.

### ORGANIZACIÓN

Se obtuvieron los expedientes clínicos, del archivo clínico interno de la Unidad de Cuidados Intensivos, para descargar los datos necesarios, mismos que se integraron al sistema Computarizado Microsoft Excel para su análisis, con la supervisión y ayuda del asesor y director de la tesis.

## RESULTADOS

Se revisaron 825 expedientes de pacientes que ingresaron a la UCI, entre estos se identificó a 111 pacientes para el estudio. La frecuencia fue del 12% (gráfica 1), correspondió el 58 % al sexo femenino y 42% al masculino (gráfica 2), la edad promedio fue de 58 años [DE=18] (gráfica 3).

De los 111 pacientes que ingresaron con diagnóstico de Síndrome Séptico el 26.7% presentaron Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica, el 38.7% Estado Séptico y el 40.5% con Choque Séptico (gráfica 4). Las entidades condicionantes del Síndrome Séptico fueron Enfermedades digestivas de origen no pancreático con 33.3%, pancreatitis 29.7%, neumonías 16.2%, infecciones de tejidos blandos 8.1%, ginecológicas 5.4%, trauma 2.7% y otras 4.5% (gráfica 5).

Evolucionaron a Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple (DOM) el 37.2%, y con Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Progresiva Aguda (SIRPA) en 23%, y un 42.3% no desarrollo ninguno de estos dos síndromes (gráfica 6).

El servicio de procedencia fue Medicina Interna 22%, Cirugía General 70.2%, tococirugía 6.3% y Neurocirugía 0.9%, con un total de 79.3% del área quirúrgica (gráfica 7).

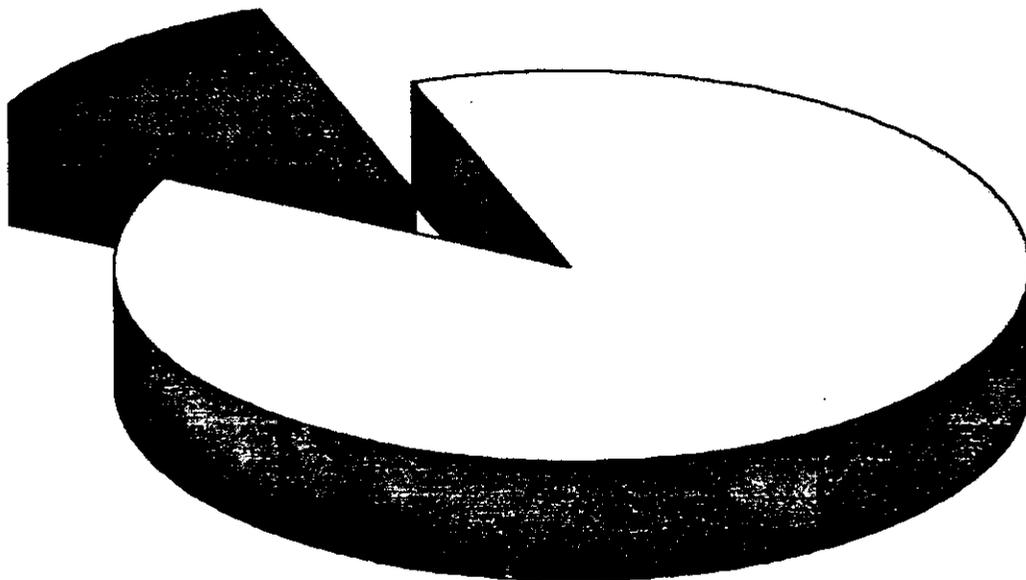
La diabetes mellitus estuvo presente en el 36% de los casos, y la hipertensión arterial en el 35% (gráfica 8).

El promedio de días de estancia fue de 9.7 días (DE 8.84), con un rango de 1 a 19 días. La mortalidad fue del 56%, egresaron por mejoría el 44% (gráfica 9).

**GRÁFICA 1**

**PROPORCIÓN DE PACIENTES QUE INGRESARON  
POR SÍNDROME SÉPTICO, AL HOSPITAL  
REGIONAL "GENERAL IGNACIO ZARAGOZA"  
OCTUBRE DE 1998 A SEPTIEMBRE DEL 2000-**

12%

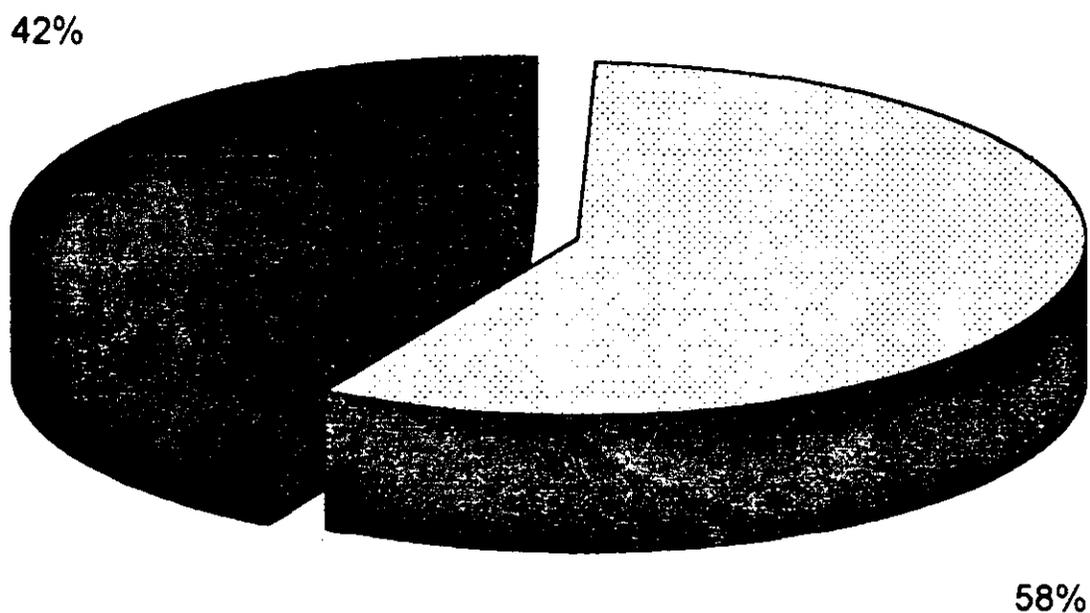


88%

□ OTROS DIAGNÓSTICOS    ■ INGRESOS POR SÍNDROME SÉPTICO

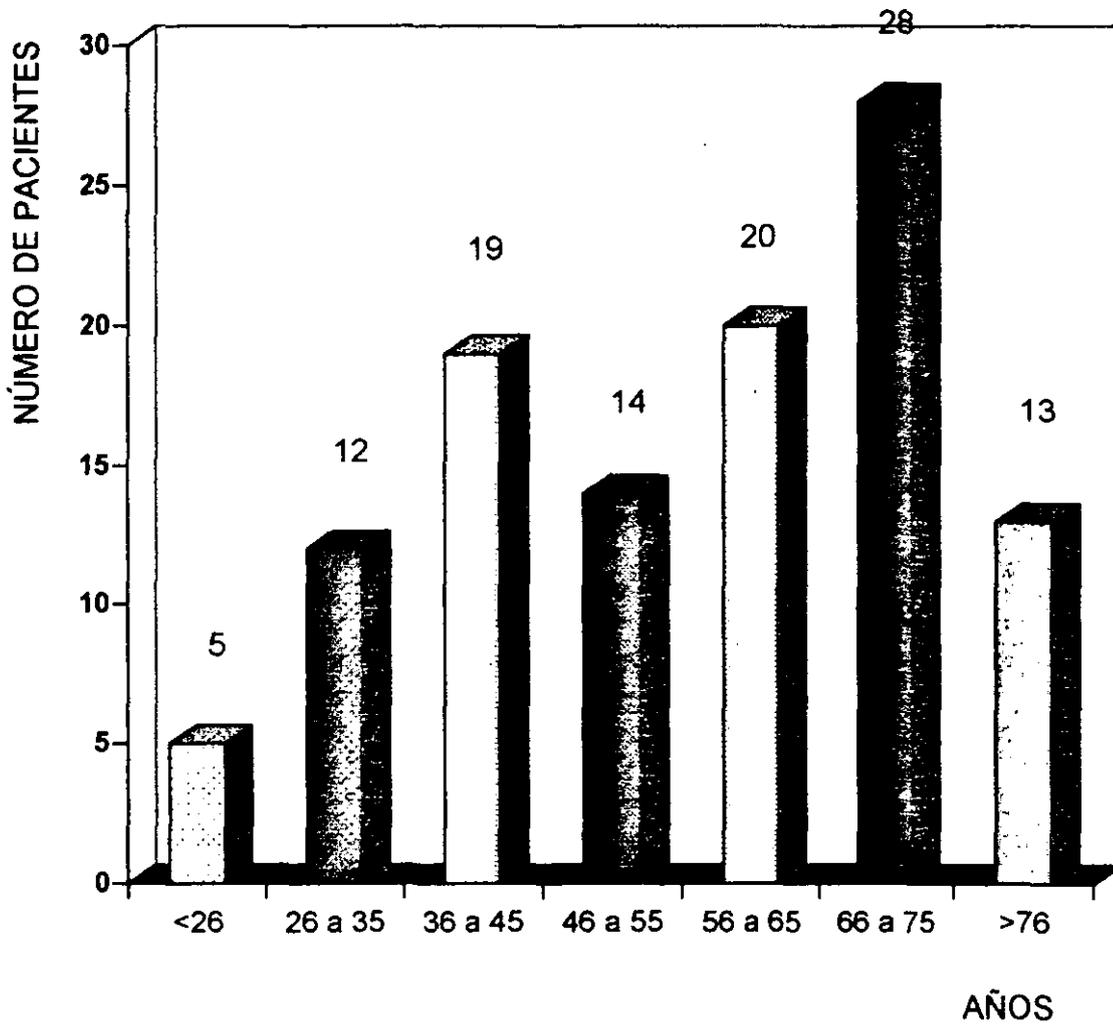
GRÁFICA 2

DISTRIBUCION POR GÉNERO



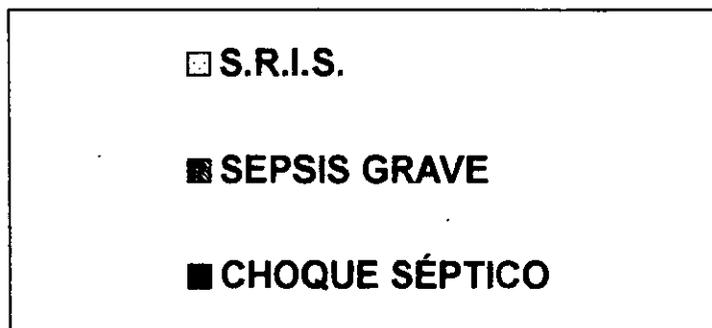
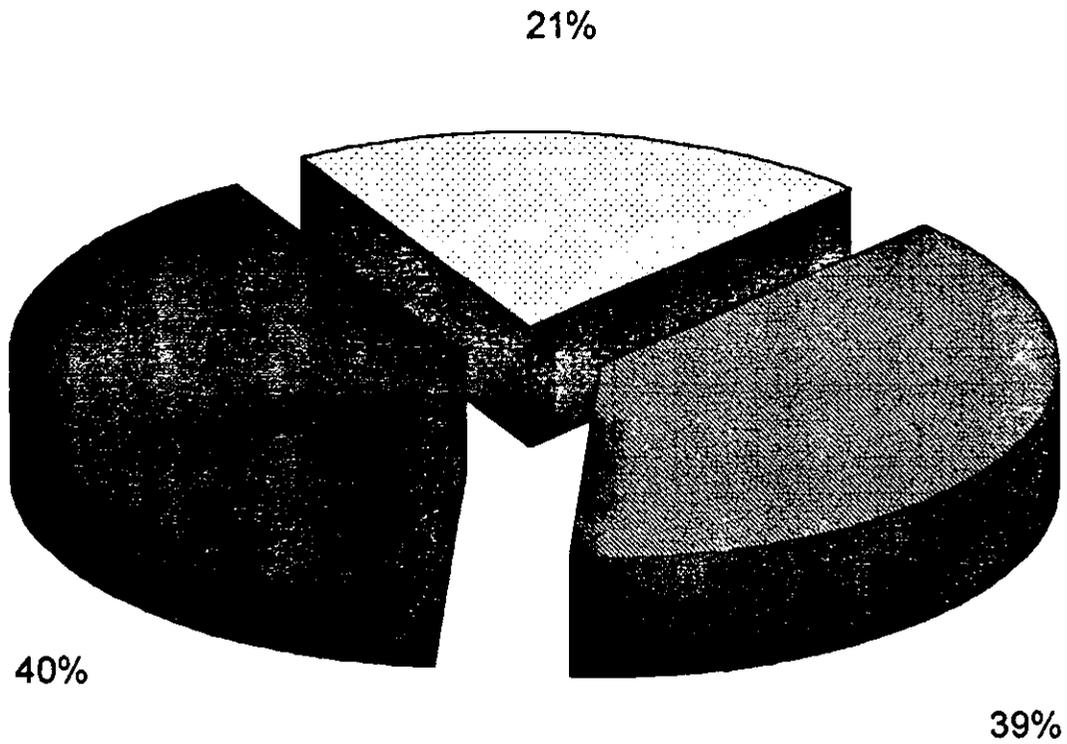
### GRÁFICA 3

#### GRUPOS DE EDAD



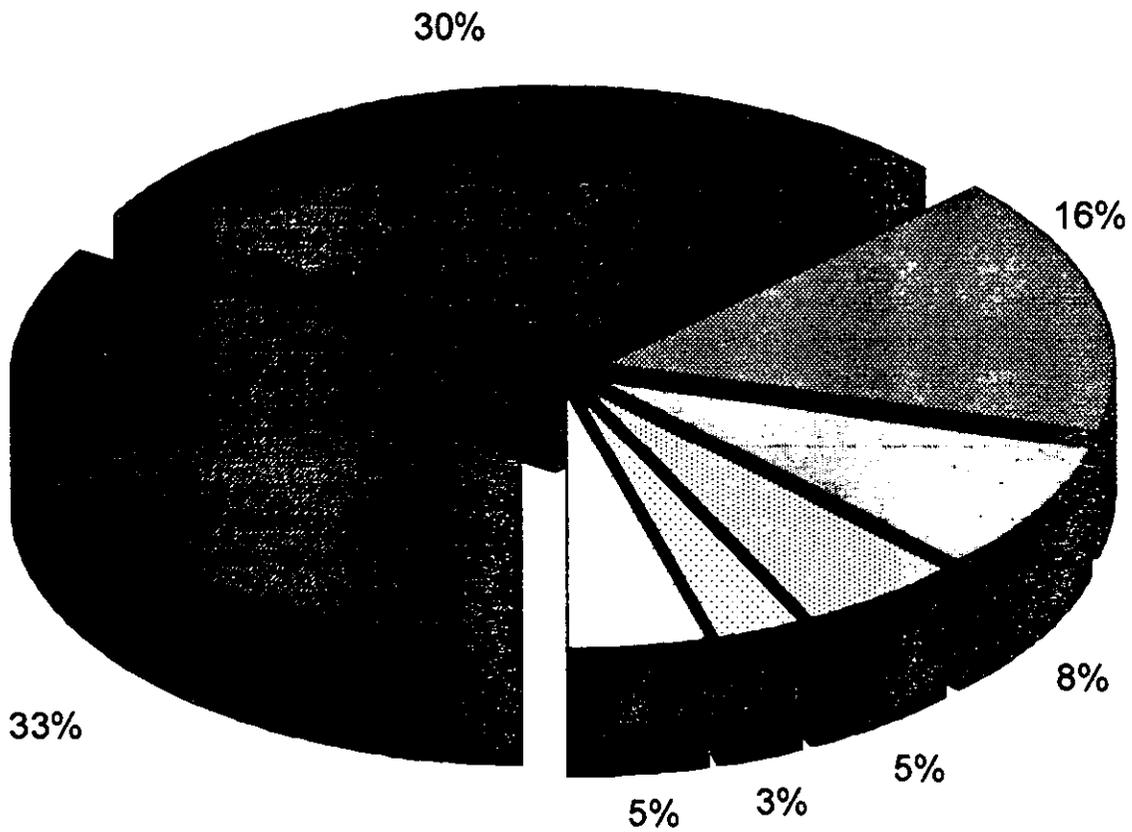
**GRÁFICA 4**

**ESTADIOS DEL SÍNDROME SÉPTICO**



GRÁFICA 5

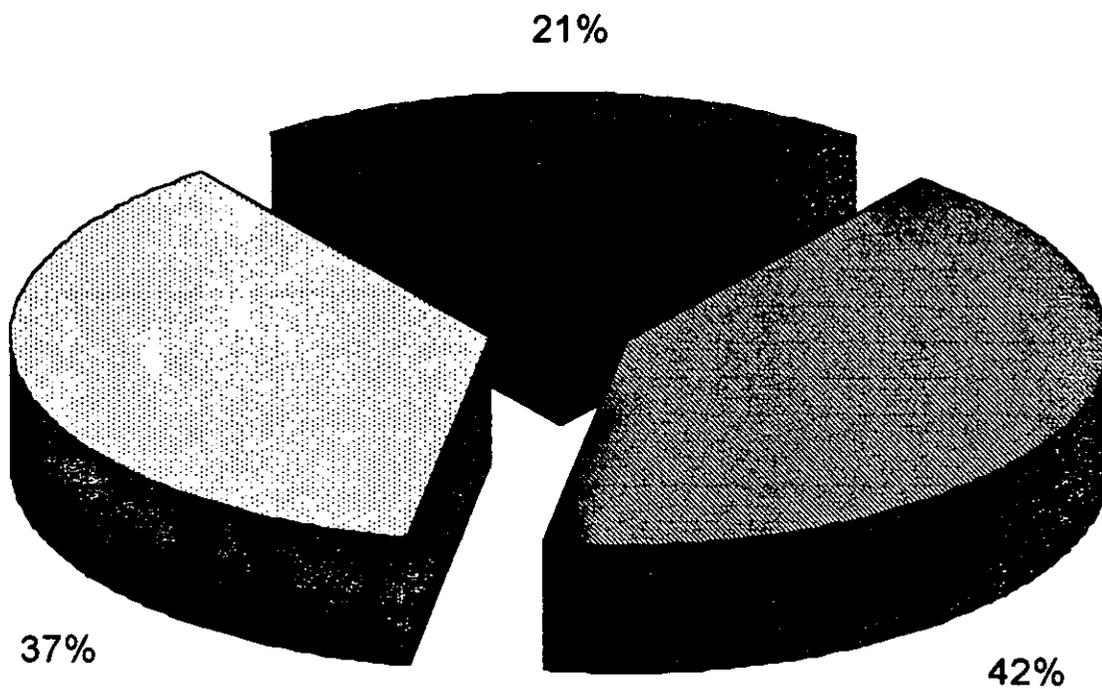
ENTIDADES CONDICIONANTES DE SÍNDROME SÉPTICO



- DIGÉSTIVAS NO PANCREÁTICAS
- PANCREATITIS
- NEUMONÍA
- INFECCIONES TEJIDOS BLANDOS
- GINECOLÓGICAS
- TRAUMA
- OTROS

GRÁFICA 6

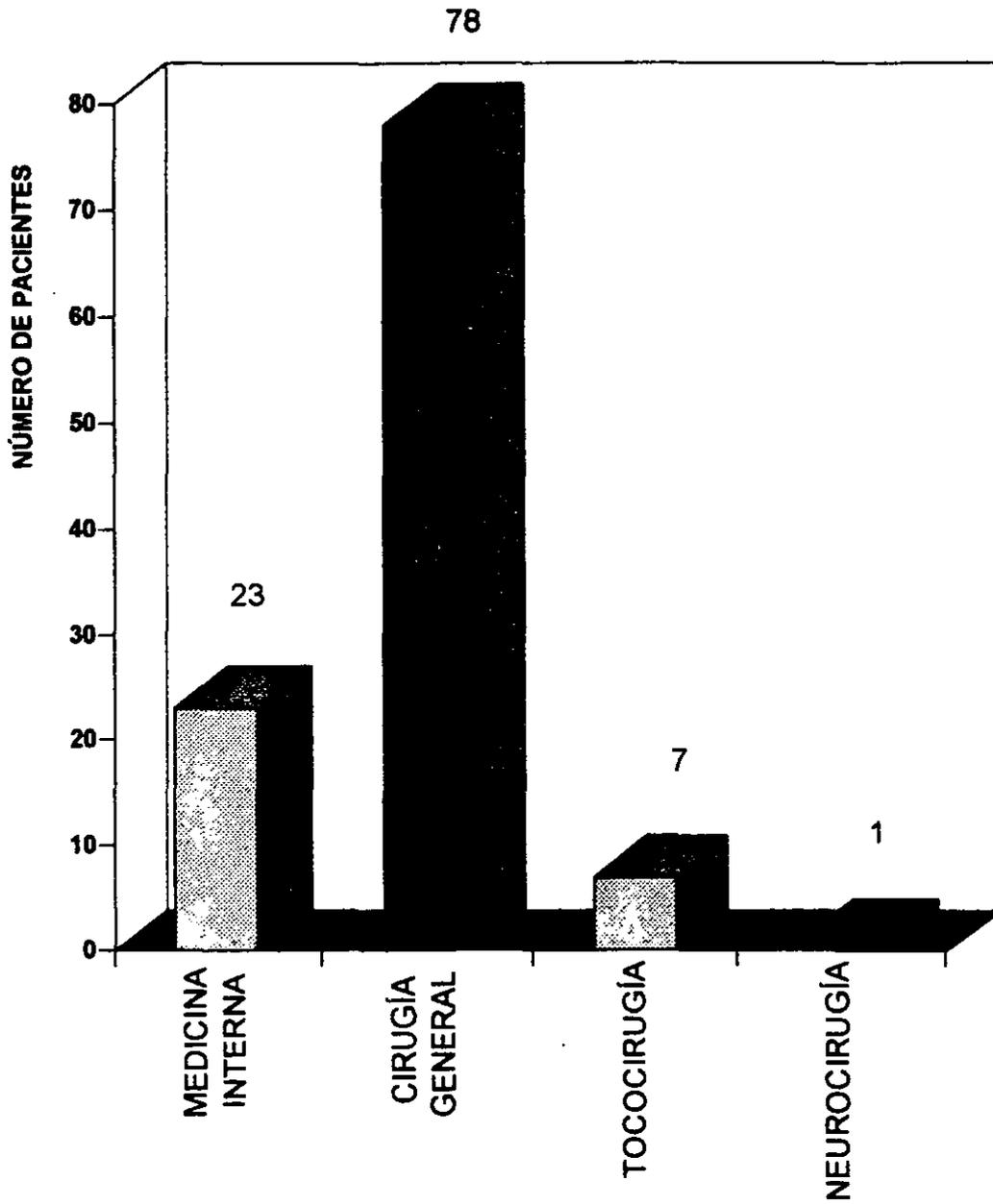
COMPLICACIONES ASOCIADAS AL SÍNDROME SÉPTICO



ESTA TESIS NO SALE DE LA BIBLIOTECA

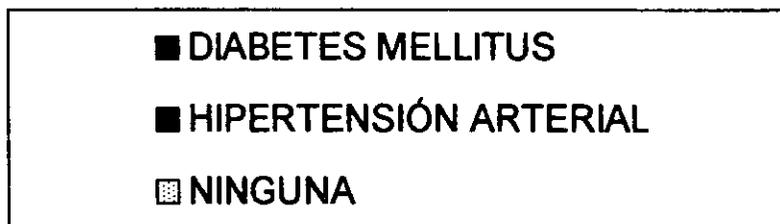
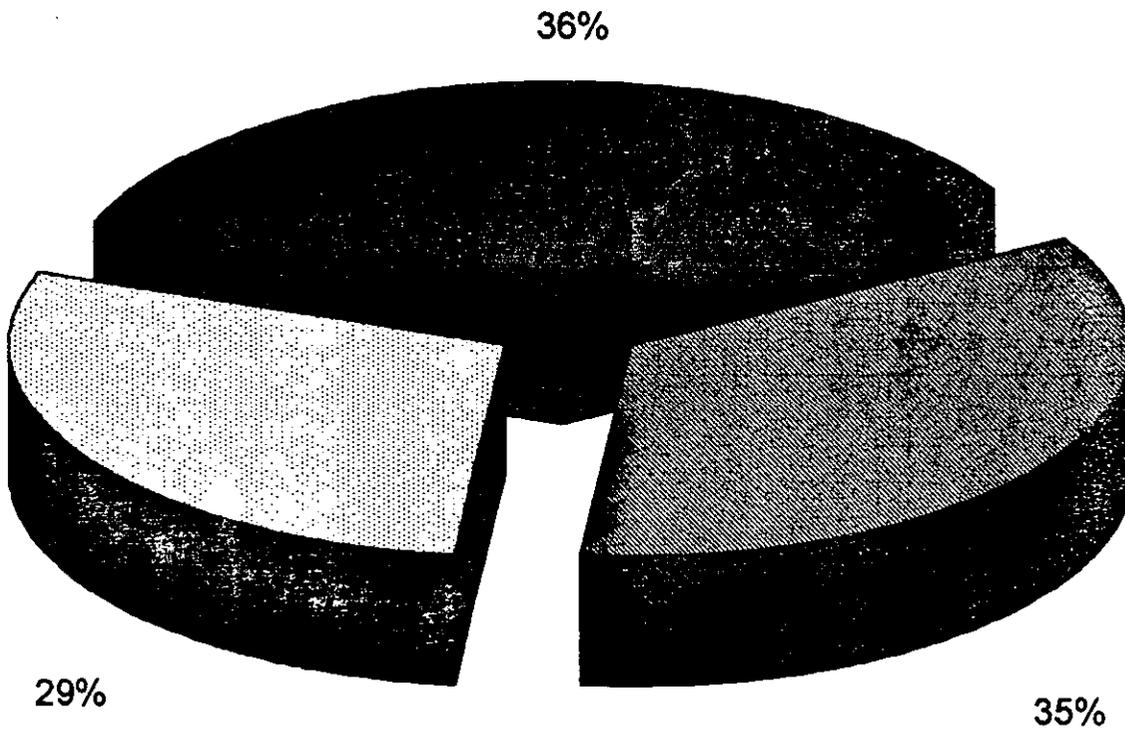
# GRÁFICA 7

## SERVICIO DE PROCEDENCIA



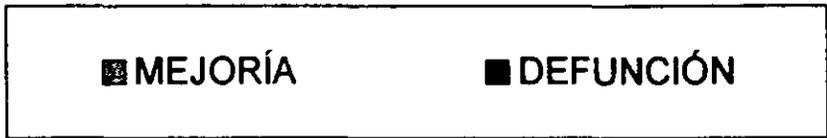
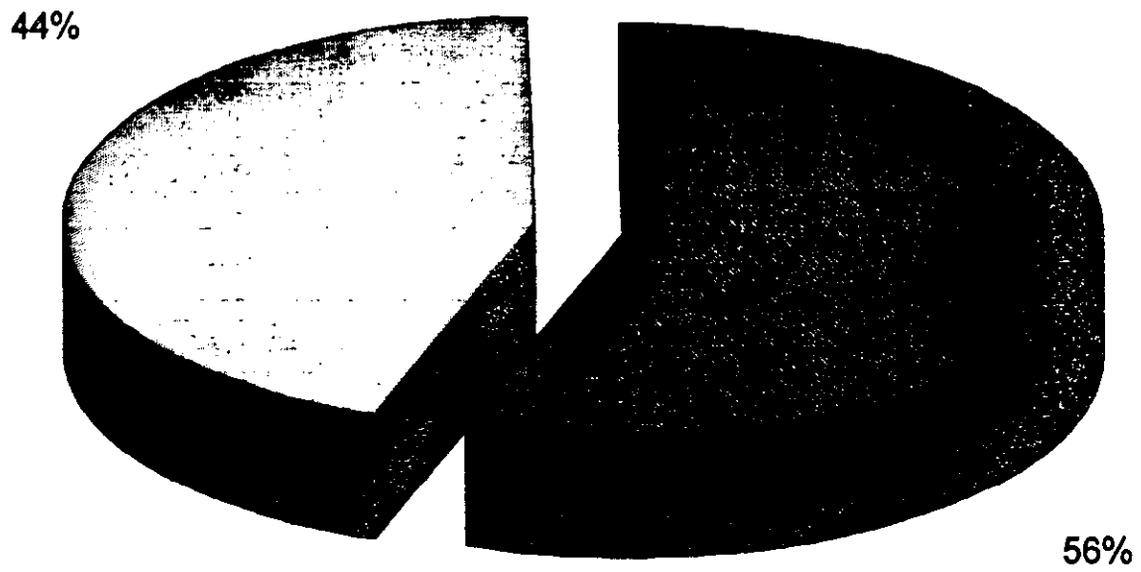
**GRÁFICA 8**

**ENFERMEDADES CRÓNICO DEGENERATIVAS  
ASOCIADAS**



**GRÁFICA 9**

**MOTIVO DE EGRESO**



## CONCLUSIONES

Se observó en este estudio, que el Síndrome Séptico tiene una alta frecuencia (12%) en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza", con una tasa de mortalidad muy alta (56%); procedieron de los servicios quirúrgicos (79.3%), que involucra más días de estancia en el servicio, necesidad de manejo quirúrgico en más de una ocasión, uso de diversos esquemas antimicrobianos de amplio espectro. Entre otros factores la edad más frecuente se encontró entre la 4ª y 8ª década de la vida, y se asoció a diabetes mellitus en 36% y a hipertensión arterial en 39%.

Presentaron SRIS 21%, Sepsis grave 39% y Choque Séptico 40%, evolucionaron a SIRPA 21% y a DOM 37%. Fue mayor la mortalidad en los pacientes que evolucionaron a Choque Séptico con SIRPA y/o DOM, y tuvieron mejor pronóstico los que ingresaron con SRIS.

Los factores del huésped influyen en la adquisición y severidad de la sepsis, incluyendo las siguientes: severidad de la enfermedad subyacente del huésped, edad, enfermedades sistémicas y factores relacionados con el tratamiento.

La reducción de la incidencia y la mortalidad se basa en la detección oportuna, tratamiento de la infección subyacente y perfección del soporte del paciente en estado crítico. El tratamiento deberá dirigirse específicamente a tres puntos:

- a. Prevención de la activación celular del huésped
- b. Inhibición de los mediadores secundarios
- c. Limitación a daño a órganos.

A lo anterior, es indispensable evitar y/o atemperar la evolución del Síndrome Séptico a través de la detección y tratamiento oportunos.

## Bibliografía:

- <sup>1</sup> Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1644-55
- <sup>2</sup> Wheeler AP and Bernard GR. Treating with severe sepsis. *N Eng J Med.* 340(3)Jan21,1999:207-214.
- <sup>3</sup> Rangel-Frausto MS, Pittet D and et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): a prospective study. *JAMA* 1995; 273:117-23
- <sup>4</sup> Milberg JA, Davis DR and et al. Improvement survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983-1993. *JAMA* 1995;273:306-9
- <sup>5</sup> Bone RC, Fisher CJ and et al. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. *Crit Care Med* 1989; 17:389-93
- <sup>6</sup> American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Med Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992, 20:864-874.
- <sup>7</sup> Barry M, MD. Septic Shock. *Arch Inter Med* March 1984;144:579-85
- <sup>8</sup> Donald EF, MD Multiple System Organ Failure. *Mosby Year Book.* 1991New Mexico;3-395
- <sup>9</sup> Lemer B H Sepsis/septic shock: Participation of the microcirculation. *Crit Care Med* 1996;24(6):1072-79
- <sup>10</sup> Lynn WA and Cohen J. *Clin Infec Dis.* 1995;20:143-58
- <sup>11</sup> Dorinsky PM, MD. The sepsis syndrome. *Clin chest Med.* 1996 june;17(2): 175-349
- <sup>12</sup> Wheeler AP and Bernard GR. Current Concepts: Treating Patients with Severe Sepsis. *N Engl J Med.* Jan 21,1999;340(3) :207-14
- <sup>13</sup> Groeneveld, A.B.J. and Nauta J.P. and et al. Peripheral vascular resistance in septic shock: its relation to outcome. *Intensive Care Med* 1988, 14: 141-7
- <sup>14</sup> Parker, MM, Shelhamer JH and et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984, 100:483-90
- <sup>15</sup> Parillo, JE. Septic shock:advances in the understanding of patogenesis, cardiovascular disfuncions, anf therapy. *Ann Intern Med.* 1990, 113: 227-42.