



11237
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

2ej

FACULTAD DE MEDICINA

L93

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

EMPLEO DE HIDROXIETIL-ALMIDON
EN EL NIÑO CON CHOQUE.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN: PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A :

DRA. LAURA PEGUERO PICAZO

ASESOR: DR. REMIGIO VELIZ PINTOS



IMSS

TESIS CON

FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

FEBRERO 1998

268664



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.



DR. EMILIO ESCOBAR PICASSO.

Jefe De la División de Educación Médica

Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del
Centro Médico La Raza.



DR. REMIGIO VELIZ PINTOS.

Jefe de la División de Pediatría Médica, Titular de
la materia Pediatría Médica e Investigador Principal.
Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del
Centro Médico La Raza.

DRA. LAURA PEGUERO PICAZO.

Investigador asociado y residente del 3er. Año de Pediatría
Médica.

Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del
Centro Médico La Raza.

CON AMOR:

A mi esposo Rubén por su gran apoyo.

A mis hijos Rubén, Moisés y Laura Andrea por su amor y compañía.

A mis hermanos Martha, Andrés, Gerardo, Chuy, Monica, Leticia y Lidia, por ser parte de mí.

A mis padres Andrés y Oliva a quienes siempre tuve presentes, al igual que a Marthita

CON RESPETO:

A mi asesor Dr. Remigio Veliz Pintos por su ayuda y gran ejemplo de superación.

A todos los niños, motivo de nuestro desarrollo profesional.

Y a todos los que contribuyeron a mi formación profesional.

INDICE

	Paginas
Resumen estructurado.....	1
Introducción.....	1
Objetivo.....	1
Diseño de investigación.....	1
Material y métodos.....	4
Resultados.....	6
Discusión.....	10
Conclusiones.....	15
Bibliografía.....	16

RESUMEN.

EMPLEO DE HIDROXIETIL-ALMIDON EN EL NIÑO CON CHOQUE.

INTRODUCCION.- El hidroxietil-almidón es un expansor plasmático nuevo en México que se propone como una alternativa en la reanimación hídrica del paciente con choque, se considera que tiene ventajas sobre el Dextran, incluso sobre la albúmina en cuanto a menor toxicidad renal, frecuencia de reacciones anafilácticas y se considera que produce alteración sobre las proteínas de la coagulación en una medida entre el efecto de la albúmina, pero de menor cuantía que el Dextran. Se presentan 15 niños manejados con Hidroxietil-almidón (HAES) como expansor plasmático del tratamiento de choque con precarga baja. Los antecedentes mencionan un mayor efecto expansor por más tiempo y con menos efectos anafilácticos, renales y sobre la coagulación.

OBJETIVO.- Analizar la respuesta hemodinámica en 15 niños con choque que fueron manejados con Hidroxietil-almidón como expansor plasmático.

DISEÑO.- Observacional, retrospectivo, transversal, de efecto causa.

MATERIAL Y METODOS - Se estudiaron 15 niños con choque y precarga baja, en menores de 5 años en promedio con una mínima de 1 mes y máxima de 14 años, 70% del sexo femenino; a 10 pacientes se les consideró del Grupo 1 con choque hipodinámico en base a la Dif. a/v O₂ amplia y a 5 pacientes se les consideró del Grupo 2 con choque hiperdinámico con Dif. a/v O₂ corta. Se les tituló frecuencia cardíaca (FC), tensión arterial media (TAM), presión venosa central (PVC), llenado capilar (LLC), diferencia arterio-venosa de oxígeno (Dif. a/v O₂), % E_{O2}, contenido venoso de oxígeno (CvO₂) y pH arterial.

Los valores iniciales y postadministración intravenosa de HAES se estudiaron con t de student, para muestras pequeñas y apareadas; se presentan los datos a las 6 horas, de estos pacientes que se les tituló 6 horas después no fue posible valorarlos estadísticamente

A 4 pacientes se les practicó cateter se Swan-Ganz y se presentan como casos aislados, se les midió índice cardiaco (IC), presión media de arteria pulmonar , presión en cuña, trabajo ventricular izquierdo, índice látido, consumo de O₂, disponibilidad de oxígeno, índice de resistencias periféricas totales, índice de resistencias vasculares pulmonares.

RESULTADOS - Se encontró diferencia estadística significativa entre los valores iniciales y postadministración de HAES en el Grupo 1, en las titulaciones de Dif. a/v O₂, TAM, PVC, LLC, % eO₂, Cv O₂, la diferencia de estas variables fue hacia la normalización. Se encontró diferencia estadística significativa con mejoría de los parámetros en el Grupo 2, en las variables FC, PVC, % E_{O2}; las demás variables fueron hacia la normalización, pero sin diferencia estadística.

De los 4 casos a quienes se les practicó hemodinamia con cateter de Swan-Ganz 3 tuvieron comportamiento hiperdinámico con IC elevada y tendieron a normalizar todas sus variables . Un caso tuvo comportamiento hipodinámico sin respuesta al manejo.

CONCLUSIONES - Hubo mejoría de las variables hemodinámicas tanto en los pacientes con hiperdinamia como en los pacientes con hipodinamia excepto en un caso . Los resultados son alentadores dando pie a otros estudios de investigación más amplio y con grupo control

FALTA PAGINA

No. **3**

Empleo de hidroxietil-almidón en el niño con choque.

Remigio Véliz Pintos (Responsable del informe),¹ Arturo Torres Vargas,¹ Eduardo R García González,¹ Miguel Andrade Padilla,¹ Alma D. Toledo Villalpando,¹ Héctor Pérez Parafán,¹ Ma. Teresa Martínez Rochetti,¹ Ma. Eugenia Paniagua Medina,¹ Claudia Millán,¹ Martín Estrada Chávez,¹ Gabriel López Martín,¹ Hilda Urban,¹ Laura Peguero Picazo,¹ Olga Orózco Benítez,¹ Jorge Robles,² Vasthy Yadina Belam Canché,³ Marta Márquez,³ Valente Aguilar Zinzer,³ Cristina Caballero,⁴ Rodolfo Risco Cortez,⁴ Héctor Carrillo,⁵ Adrian Chávez,⁶ Laura López Botomayor,⁶ Manuel Correa,⁷ Rafael Montufar,⁸ Rubén Bonilla Aguirre,⁹ Luis Ramiro García López¹⁰

RESUMEN

Introducción. Se estudiaron 15 niños que recibieron como expansor plasmático hidroxietil-almidón (HAES, estéril) (Fresenius) en el tratamiento de choque con precarga baja.

Material y métodos. Los niños tenían una edad media de 5.5 años, variando entre un mes de edad y 14 años; 70% fueron del sexo femenino. A 10 pacientes se les consideró grupo I por tener choque hipodinámico, con base en la Dif. a/v vO_2 amplia y a cinco se les clasificó en el grupo II por tener choque hiperdinámico (Dif. a/v vO_2).

Se les tituló frecuencia cardíaca (FC), tensión arterial media (TAM), presión venosa central (PVC), llenado capilar, Dif. a/v vO_2 , % EO_2 , contenido venoso de O_2 (Cv O_2) y pH arterial; los valores se obtuvieron por duplicado antes y después de la administración del HES.

Resultados. En el grupo I, se encontró diferencia estadística significativa entre los valores antes y después de la administración de las mediciones de Dif. a/v vO_2 , TAM, PVC, llenado capilar, % EO_2 , Cv O_2 , en todas ellas la diferencia fue con tendencia a la normalización de cada variable. Se encontró diferencia estadística significativa con mejoría de los parámetros en el grupo II en las variables: FC, PVC, % EO_2 . Las demás variables tendieron a normalizarse sin diferencia estadística. De los cuatro casos a quienes se les practicó hemodinamia con catéter de Swan-Ganz, tres tuvieron comportamiento hiperdinámico con IC elevado y tendieron a normalizar todas sus variables, y un caso tuvo comportamiento hipodinámico y no respondió al manejo.

Conclusiones. Hubo mejoría de las variables hemodinámicas tanto en los pacientes con hipodinamia como hipodinamia, excepto un caso. Los resultados son alentadores. Estos

SUMMARY

This is a preliminary report of a multicentric clinical research. The purpose of the study is to measure, the clinical and hemodynamic response to the IV infusion of hydroxyethyl-Starch, HAES (Fresenius), as a plasma expander, in children with shock and a low preload.

The study was done in 15 pediatric patients, from one month age to 14 years old; 70% of them were female. There was 10 cases with hypodynamic shock (group I) according to short oxygen arteriovenous difference, and five cases (group II) have hyperdynamic shock according to a large O_2 a/v difference. In each patient the next measurements were done: heart rate (HR) mean arterial blood pressure (MABP), central venous pressure (CVP), capillary refill, oxygen a/v difference, oxygen extraction percent ($O_2E\%$), venous oxygen content (vO_2c), and arterial pH. Measurements were compared pre vs. post HAES administration.

Four patients were hemodynamically studied and controlled, during the event of shock with a Swan-Ganz catheter, three are shown separately as single cases.

Group I showed statistically significant difference between the initial and after HES IV administration, in: O_2 a/v difference, MABP, CVP, Capillary Refilling, $O_2E\%$, vO_2c ; all of them tend to normal ranks. Group II, showed statistical significant difference between the initial and after administration of hydroxyethyl starch, in: HR, CVP, $O_2E\%$; the rest of the variable tend to normal, without statistical difference. Of the four cases with hemodynamic measurements which are shown separately, three of them had a hyperdynamic behavior with elevated CI, all the measurements tend to normal levels, one case had a hypodynamic behavior and never responded to the treatment.

¹ Hospital General «Dr. Gaudencio González Garza» Centro Médico Nacional «La Raza», IMSS.

² Hospital Lic. Adolfo López Mateos ISSSTE.

³ Instituto Nacional de Pediatría, SSA.

⁴ Centro Médico Nacional «20 de Noviembre», ISSSTE.

⁵ Hospital Infantil de México, SSA.

⁶ Hospitales Infantiles de Coyoacán, DDF.

⁷ Hospital Infantil de Azcapotzalco, DDF.

⁸ Hospital GR No. 45 IMSS, Guadalajara.

⁹ Hospital GR No. 34 IMSS, Guadalajara.

¹⁰ Hospital Infantil de Tacubaya, DDF.

pacientes dan pie al desarrollo de un estudio mucho más amplio y con grupo control.

Palabras clave: Choque, expansor plasmático, hidroxietil-almidón.

El hidroxietil-almidón (HES) es un expansor plasmático de introducción reciente en México. Se propone como alternativa en la reanimación hídrica de los pacientes con choque séptico y se considera que tiene ventajas sobre el dextrán, e incluso sobre la albúmina, en cuanto a la menor toxicidad renal y frecuencia de reacciones anafilácticas. Se informa que produce una alteración de las proteínas de la coagulación en una situación media entre el efecto de la albúmina y el dextrán.¹⁻⁴

Se ha venido utilizando el dextrán o la albúmina en el tratamiento de pacientes con choque, con buenos resultados. Sin embargo, aparentemente, el hidroxietil-almidón tiene un efecto expansor más duradero.⁵⁻¹²

Las aparentes ventajas de su efecto expansor, hasta de 18 horas, la menor frecuencia de complicaciones nefrológicas, sobre las plaquetas y, con grado variable sobre la coagulación, motivó su empleo para valorar la experiencia preliminar con este coloide en niños con choque, para considerar el desarrollo ulterior de otros trabajos de investigación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron 15 pacientes con choque manejados con hidroxietil-almidón, 11 del sexo femenino y cuatro del sexo masculino. Durante su evolución, independientemente de su causa, el paciente 3 presentó choque séptico en dos ocasiones que ameritó tratamiento con hidroxietil-almidón, por ello se contabilizó como dos casos aislados; la edad media fue de 5.5 años, variando entre un mes y 14 años. En 10 el choque fue hipovolémico.

Los diagnósticos de base fueron muy variados; 13 cursaron con choque séptico y dos con choque hipovolémico, de estos últimos uno con cetoacidosis diabética (después de haber recibido varias cargas de cristaloides y otro con choque hemorrágico). De los casos con choque séptico, uno de ellos cursó con púrpura fulminante, otro con anemia aplásica y peritonitis, el paciente 7 fue politraumatizado, un paciente tuvo enfermedad de Hodgkin y los demás sepsis. El choque se estableció de acuerdo a la siguiente definición: Causa desencadenante: sepsis, hipovolemia o hemorragia, con tres de los siguientes datos: frecuencia cardíaca por arriba de la percentila 90 para la edad; se consideró como normal entre los rangos de 60 y 140 latidos por minuto. La frecuencia cardíaca se encon-

Conclusiones. All the direct or indirect hemodynamic parameters tended to normal levels in group I and II except in one case. Results so far are encouraging. The study is intended to be with a bigger sample and with a control group.

Key words: Shock, plasmatic expander, hydroxyethyl-starch.

tró por arriba de los valores normales en 11 de los casos, tensión arterial media (TAM) por abajo de 65 mmHg, que se presentó en 10 de los casos.

Presión venosa central (PVC) por abajo de 5 cmH₂O, y se presentó en 15 de los casos. Llenado capilar por arriba de 3 segundos, que se presentó en el 10 de los casos. Dif. a/vO₂ por arriba de 5 Vol.% o por abajo de 3 Vol.%. Se presentó en 14 casos. En caso de tratarse de choque hipovolémico o hemorrágico debieron haber recibido por lo menos tres cargas de cristaloides y continuar aún con datos de choque para ser aceptado en el estudio, esto se presentó en los casos 2 y 8. A todos los pacientes se les midieron todas estas variables en tres momentos al hacerse el diagnóstico, después del paso del coloide y unos cuantos aisladamente a las seis horas. No se utilizó en pacientes con pancreatitis, la amilasa sérica se tituló en uno de ellos que se informó dentro de los niveles normales.

El hidroxietil-almidón (Casa Fresenius; HAES Steril) es un expansor del plasma. A todos los niños con choque se les determinó como variable dependiente la Dif a/vO₂ inicial y de acuerdo a ella se formaron dos grupos: el grupo I se formó con 10 niños con Dif. a/vO₂ mayor de 5, calificándolos con choque séptico hipodinámico; el grupo II lo conformaron aquellos que tuvieron unas Dif. a/vO₂ menor de 3 Vol.% se le catalogó con choque hiperdinámico; lo integraron cinco pacientes (*Cuadro 1*).

A cuatro niños se les colocó catéter de Swan Ganz (casos 3, 4, 5 y 15). A todos los niños se les aplicó hidroxietil-almidón al 10% en solución salina a 10 mL/kg, a pasar como carga rápida entre 30 y 60 minutos. Se consideraron como variables dependientes: la frecuencia cardíaca (FC) (latidos/min.) se consideró como «rango» normal de 60 a 130 lat./min.; tensión arterial media (TAM), medida directamente con el monitor o calculada a expensas de la siguiente fórmula: TAM = (presión sistólica-presión diastólica) /3 + diastólica, con «rango» normales entre 70 y 90 mmHg; presión venosa central (PVC), con «rango» entre 5 y 12 cmH₂O. Llenado capilar, con valor normal menor de tres segundos; tasa de extracción de oxígeno (%EO₂), con valor de 26 ± 2% como normal; contenido venoso de oxígeno (CvO₂) Vol.%; pH arterial: normal de 7.35 a 7.45. Pruebas de coagulación con los métodos enzimáticos usuales. Variables hemodinámicas con catéter de Swan-Ganz: presión arterial pul-

Cuadro 1. Respuesta a la administración de hidroxietil-almidón (HES) en niños con choque.

Choque hipodinámico:									
Caso	Frecuencia cardiaca (Lat/min)			Contenido venoso de oxígeno (Vol%)			pH Arterial		
	Pre HES	Post HES	6 h	Pre HES	Post HES	6 h	Pre HES	Post HES	6 h
1	200	175		5.45	8.16		7.28	7.36	
2	130	110		3.8	8.9		6.9	7.29	7.34
3	167	144		7.23	2.82		7.49	7.49	
6	116	112		11.05	10.64		7.46	7.45	
7	170	153		3.7	11.59		7.22	7.32	
8	140	115	110	3.96	10.28		7.4	7.3	
9	175	160	124	8.59	10.34	9.88	7.21	7.31	7.48
10	170	126	124	8.71	10.28		7.25	7.31	
11	140	130	120	6.95	10.14		7.11	7.3	
15	176	180		7.89	8.18		7.44	7.47	
\bar{x}	158.40	140.50	119.50	6.73	9.13	9.88	7.28	7.36	7.41
s	25.69	25.85	6.61	2.47	2.48		0.18	0.08	0.10
Choque hiperdinámico:									
4	170	143	148	10.81	9.47	9.34	7.36	7.43	7.51
5	144	115	138	10.64	10.65	10.52	7.6	7.56	7.53
12	159	134		11.35	11.29		7.3	7.43	
13	156	134		11.71	6.95		7.28	7.43	
14	176	100		10.00	11.20		7.56	7.63	
\bar{x}	161.00	125.20	143.00	10.90	9.91	9.93	7.42	7.50	7.52
s	12.49	17.40	7.07	0.66	1.81	0.83	0.15	0.09	0.01

Pre HES: antes de la administración

Post HES: después de la administración

monar en cuña (PWP): de 12 a 15 mmHg. Presión media de arteria pulmonar (PMAP): de 20 a 30 mmHg. Índice cardiaco (IC) de 3 a 5 L/min/m². Trabajo ventricular izquierdo (TVI) 56 ± 6 g/m². Índice latido (IL) 46 ± 5 mL/m². Consumo de oxígeno (VO₂): 120 a 200 mL/min/m². Disponibilidad de oxígeno (DO₂) 620 ± 50 mL/min/m². Índice de resistencias periféricas totales (IRP²): 800 a 1,600 Din/seg/cm³/m². Índice de resistencia vascular pulmonar: 500 a 700 Din/seg/cm³/m².

Se colocó a cuatro niños (3, 4, 5 y 15) el catéter de Swan-Ganz, se les midió el %EO₂ = (Dif. a/vO₂/CaO₂) X 100, en donde CaO₂ corresponde a contenido arterial de oxígeno. La diferencia a/vO₂ se calculó de las gasometrías venosa y arterial de acuerdo a la siguiente fórmula: Dif. a/vO₂ = CaO₂ - CvO₂, de donde CaO₂ es contenido arterial de oxígeno = (1.34 * Hb * Sat.) + (PaO₂ * 0.003) y su equivalente en vena. El gasto cardiaco (Q) en los pacientes que tuvieron el catéter de Swan-Ganz se midió mediante una computadora de gasto cardiaco modular, integrada a un monitor, con técnica de termodilución, inyectando agua fría por tres ocasiones para obtener el promedio de las mediciones. La computadora mide el área bajo la curva de la dilución de la temperatura y da el resultado en L/min. El índice cardiaco se calculó de la siguiente manera. IC = Q/SC (superficie corporal total). La presión pulmonar en cuña (PWP) se midió directamente mediante oclusión por

medio del globo del catéter de Swan-Ganz. La presión de la arteria pulmonar (PAMP) se midió directamente de la luz distal del mismo catéter, y mediante un transductor conectado al módulo del monitor. El trabajo ventricular izquierdo se calculó de acuerdo a la fórmula: TVI = Trabajo IL * 0.0144. El índice latido se calculó de acuerdo a: IL = (IC/FC) * 1,000. Trabajo de ventrículo derecho (TVD) = PMAP * IL * 0.0144. El consumo de oxígeno (VO₂) se obtuvo mediante la fórmula: VO₂ = Dif a/vO₂ * IC * 10. Se calculó disponibilidad de oxígeno (DO₂) = CaO₂ * IC * 10. El índice de resistencias periféricas totales IRPT = ((PAMP - PVC) * 80/IC) / SC. El índice de resistencia vascular pulmonar: IRVP = (PMAP - PWP) * 80/IC/SC.

Análisis estadístico: El grupo I se integró con 10 niños con choque hipodinámico en los que se administró el coloide. Las mediciones se hicieron antes y después de su administración, por ello se usó la t "student" para muestras pareadas, aceptando como nivel de significación un error menor de 5%. En caso de que la p fuera muy significativa (< 0.0001) no se cometió error tipo β y únicamente se aceptó como máxima significante una p < 0.01.

Los datos a las seis horas de administrado el coloide no se hicieron en todos los niños por lo que únicamente se muestran sus valores individuales en los cuadros y sus valores medios en las figuras; no se compararon estadísticamente por el tamaño de la muestra. Únicamente

cuando el número de mediciones fue de cuatro o más, en algunas de las variables, como la FC y la TAM, se usó la t «student» para muestras pareadas, tomando los valores previos únicamente de esos cuatro casos, y el análisis de varianza de una sola vía también de esos cuatro casos, aceptando un alfa de 0.05.

El grupo II, con choque hiperdinámico, fueron cinco pacientes en los que las mediciones también se hicieron antes y después de la administración de HES; en él se aplicó la t de «student» para muestras pareadas. Las mediciones se mencionan en cuadro y figuras de la evolución a seis horas.

Los valores hemodinámicos de los cuatro niños en los que se hicieron este tipo de valoraciones no se les analizó con pruebas de hipótesis; los datos se presentan en las figuras de evolución individual.

Participan en el estudio investigadores del Hospital General Centro Médico «La Raza» IMSS, del Instituto Nacional de Pediatría, del Hospital Infantil de Azcapotzalco, del Hospital Infantil de Iztapalapa, del Hospital Infantil de Tacubaya, del Hospital «20 de Noviembre» del ISSSTE, del Hospital López Mateos del ISSSTE y del Hospital Infantil de México, que actualmente participan en el estudio prospectivo multicéntrico.

Aunque este trabajo es un informe preliminar, en su desarrollo cumplió con los lineamientos para la investigación en seres humanos, revisados por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas y la Organización Mundial de la Salud en Ginebra, Suiza en 1993.

En todos los casos se solicitó a los padres el consentimiento informado, previa explicación de los riesgos y beneficios a los responsables.

RESULTADOS

En el grupo I, con choque hipodinámico, la Dif. a/vO₂ inicial en los 10 niños fue de $\bar{x}=5.91 \pm 2.31$ Vol.%, es decir por arriba de los valores normales. La Dif. a/vO₂ al terminar la infusión de hidroxietil almidón, fue de 3.72 ± 2.27 Vol.%, ya dentro de los valores normales (Figura 1) con diferencia estadísticamente significativa con $t=2.04$ y $p<0.05$. En el análisis a las seis horas después de administrar el HES, de los casos 9 y 10 la cifra media fue de 2.98 ± 0.11 .

La diferencia a/vO₂ en el grupo con choque hiperdinámico (Grupo II) previa a la aplicación de hidroxietil-almidón mostraron un promedio de 1.56 ± 1.03 Vol.%, es decir francamente por abajo de lo normal como se aprecia en la figura 1; después de aplicado el hidroxietil-almidón el promedio fue de 2.75 ± 1.84 Vol.%, como se aprecia en la misma gráfica (Figura 1) mostraron gran variabilidad y no llegan a lo normal. Comparado los datos de estos cinco pacientes no hubo diferencias estadísticamente significativas con $t=0.97$ (ns). Los valores medios de los dos pacientes en quienes se hizo seguimiento a seis horas mostraron una media final de 2.66 ± 1.48 Vol.%, es decir, se mantuvieron dentro del promedio (Figura 1).

En el grupo I la frecuencia cardiaca mostró valores iniciales de $\bar{x}=158.40 \pm 25.69$ latidos/min, por arriba de lo normal. Después de la administración de hidroxietil-almidón la FC fue de 140.50 ± 25.85 latidos/min. Cuatro pacientes se estudiaron aisladamente a las seis horas y su FC fue de $\bar{x}=119.50 \pm 6.61$ latidos/min. Las cifras de fre-

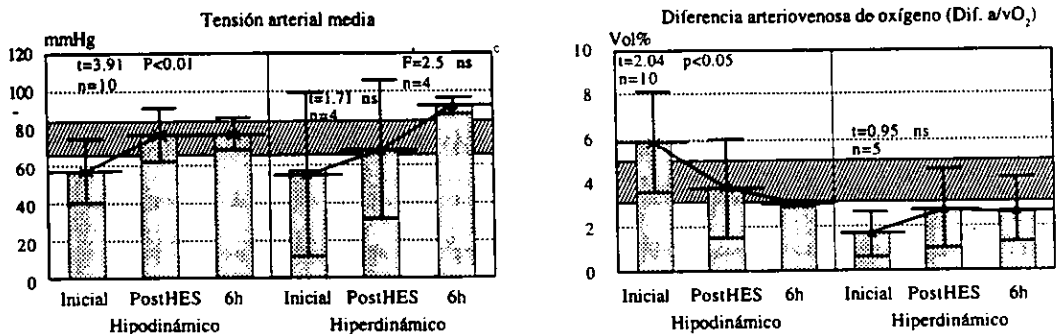


Figura 1. Se muestra la evolución de la tensión arterial media y de la Dif. a/vO₂ en el grupo I, y II, casos con choque hipodinámico e hiperdinámico, la barra representa la media y se muestra la desviación estándar, los valores iniciales y posterior al paso IV de hidroxietil-almidón con n = 10, se les practicó t para muestras pareadas que fue estadísticamente significativa en el grupo I y sin significancia en el grupo II. Los valores a las seis horas sólo se titularon en dos pacientes, también se representan pero no se practicó estadística. Como se aprecia, la tendencia fue a recuperar sus valores normales y mantenerlos.

cuencia cardíaca (FC) pre-post tratamiento de estos seis pacientes se estudiaron mediante análisis de varianza de una sola vía para compararlos con los valores a las seis horas y se encontró una diferencia estadística significativa con $F = 5.39$ y $p < 0.05$ a expensas de las frecuencias iniciales y a las seis horas ya que no se encontró diferencia por análisis de t entre los valores inicial-post tratamiento ni post- a las seis horas, con una $t = 4.5$ y $t = 1.71$ respectivamente, no significativas (Cuadro 1).

Los niños del grupo II, también presentaron taquicardia, al inicio del estudio, con valores medios iniciales de 161 ± 12.5 latidos/min y en el post tratamiento se encontraron con frecuencia cardíaca media de 125.20 ± 17.40 latidos/min con una diferencia estadística significativa entre ambas mediciones ($t = 3.54$ y $p < 0.01$); los dos niños que se siguieron por seis horas tuvieron una FC media de 143 ± 7.07 latidos/min (Cuadro 1).

Los valores de tensión arterial media (TAM) en el grupo I tuvieron una media de 58.11 ± 18.29 mmHg; después de la administración de hidroxietil-almidón ascendieron a 79.8 ± 11.45 mmHg, mostrando una diferencia estadística significativa ($t = 4.6$ y $p < 0.01$). Los valores de TAM en los cuatro pacientes seguidos por seis horas de aplicado el HES fueron de 77.50 ± 8.66 mmHg ($t = 0.55$ y p ns). Es decir, mantuvieron sus niveles. El análisis de estos cuatro pacientes con análisis de varianza (ANOVA), de una sola vía, mostró una F de 2.5, sin significancia estadística (Figura 1).

En el grupo II de cinco pacientes con choque hiperdinámico, la TAM fue de 55.40 ± 43.68 mmHg en los valores basales y de 68.40 ± 36.81 mmHg en los valores posteriores a la administración del HAES, la gran variabilidad de las cifras dio por resultado una $t = 1.92$ sin diferencia estadística significativa. Los dos pacientes que se siguieron a las seis horas mostraron una tendencia a permanecer en cifras normales (Figura 1).

La presión venosa central se tituló en ocho pacientes de los nueve que presentaron choque hipodinámico y se encontró con una media de 2.25 ± 0.71 cmH₂O, es decir con disminución importante de la precarga. Al inicio del estudio y posterior al paso del almidón fue de 10.25 ± 2.05 cmH₂O, lo que mostró tener una diferencia estadística significativa con $t = 9.08$ y $p < 0.01$; en cuanto a la PVC no se hizo seguimiento en ninguno de los pacientes a las seis horas en este grupo (Figura 1).

La presión venosa central en el grupo II de cinco pacientes con choque hiperdinámico mostró una media de 4 ± 2.24 cmH₂O, es decir que a pesar de la hiperdinamia estaban mal precargados al inicio del estudio y posterior a la aplicación del HES las mediciones de PVC ascendieron a 9.8 ± 4.44 , lo que dio por resultado una diferencia estadística significativa con $t = 2.7$ y $p < 0.05$. A dos de

estos pacientes se les midió la PVC a las seis horas con cifras medias de 7 ± 4.24 cmH₂O (Figura 1).

El llenado capilar se midió en los 10 pacientes del grupo I con choque hipodinámico y se encontró al inicio del estudio con media de 4.9 ± 1.52 segundos arriba de lo normal y posterior a la aplicación de hidroxietil almidón se encontró con media de 2.7 ± 1.16 segundos lo que arrojó una $t = 5.58$ con $p < 0.01$. Dos pacientes se les tituló a las seis horas encontrándose ambos con llenado capilar de 2 segundos (Figura 2).

El llenado capilar en cuatro de los pacientes del grupo II con choque hiperdinámico, se encontró en valores medios de 3.75 ± 1.50 segundos también prolongado, y posterior a la aplicación del coloide con 2.7 ± 1.5 segundos. La t fue 3.58 sin diferencia estadística significativa, no se midió a las seis horas ninguno de los pacientes (Figura 2).

La tasa % de extracción de oxígeno (%EO₂) tuvo valores medios iniciales, en el grupo I de 10 pacientes con choque hipodinámico, de $46.9 \pm 18.5\%$ al igual de la Dif. a/vO_2 por arriba de los valores normales y post-tratamiento con HAES de $29.0 \pm 18.9\%$ que mostró una $t = 2.00$ con diferencia estadística significativa $p < 0.05$. Los dos pacientes estudiados a las seis horas mostraron cifras medias de 23.0% (Figura 2).

La tasa %EO₂ en el grupo II con choque hiperdinámico mostró niveles de $12.5 \pm 7.9\%$ al inicio del estudio, acorde con el concepto de choque hipodinámico, por abajo de lo normal, después de aplicar el HES se reportaron cifras de $21.7 \pm 14.3\%$ con una $t = 0.97$ sin diferencia estadística significativa debido a la gran variabilidad de los resultados en la segunda titulación. Los dos pa-

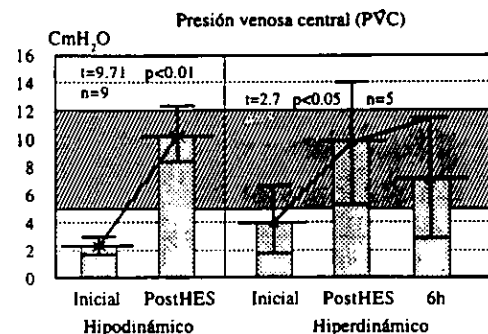


Figura 2. La tensión arterial media se representa en esta gráfica y se encontró con valores medios inferiores a lo normal en el grupo I y ascendió hacia lo normal con diferencia estadísticamente significativa después de la aplicación del HES. Se señalan los cuatro pacientes con titulación a las seis horas. El grupo II con gran dispersión tendió a normalizarse sin diferencia estadística.

cientes que se monitorizaron seis horas después mostraron valores medios de 20.8% (Figura 3).

El contenido venoso de oxígeno (CvO₂) en el grupo I (hipodinámico) mostró cifras medias de 6.73 ± 2.47 Vol.% al inicio del estudio y se incrementó posterior al paso de HES a 9.13 ± 2.48 Vol.%, con diferencia estadística significativa con una t de 2.14 y p < 0.05. Sólo un caso se monitorizó a las seis horas con valores de CvO₂ de 9.88 Vol.% y fue el caso 9 (Cuadro 1).

En cuanto al grupo II con choque hiperdinámico en los cinco pacientes estudiados hasta el momento se tuvo un valor inicial de 10.90 ± 0.66 Vol.%, posterior a la administración del coloide el CvO₂ se mantuvo en cifras de 9.91 ± 1.81 mL% sin que se encontrara diferencia estadística significativa. Dos pacientes se monitorizaron a las seis horas que tuvieron cifras medias de 9.93 ± 0.83 mL% (Cuadro 1).

Al inicio el pH arterial del grupo I, fue en promedio de 7.28 ± 0.18 que evolucionó a la normalidad con cifras de 7.36 ± 0.08, sin que el cambio fuese significativo. El caso 2 que cursaba con cetoacidosis diabética, se había manejado con dos litros de cristaloides y persistía con hiperglicemia, choque y acidosis severa, tenía, antes de la aplicación del hidroxietil-almidón, un pH de 6.90 y después se elevó a 7.29. En este niño se hizo seguimiento de la glucosa sanguínea, antes de aplicar el HES y a pesar de manejo con cristaloides e insulina rápida, se mantenía en cifras de 400 mg/dL; después de pasar el hidroxietil-almidón se normalizó

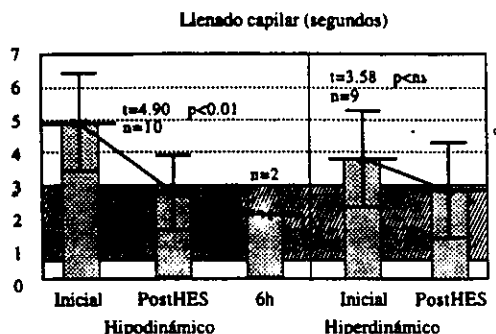


Figura 3. La gráfica muestra la evolución de los valores de PVC en el grupo I, esto representa la precarga en estos pacientes que se encontraba evidentemente baja y se recupera con diferencia estadísticamente significativa después de aplicar el hidroxietil-almidón. La PVC en el grupo II con choque hiperdinámico muestra que estaba por debajo de lo normal y asciende en forma estadísticamente significativa después de la aplicación del HES. A pesar de la hiperdinamia había precarga baja.

Cuadro 2. Variables hemodinámicas en cuatro de los niños con choque, que recibieron hidroxietil-almidón (HES), y fueron manejados con el catéter de Swan-Ganz.

Caso	Presión media de arteria pulmonar (PMAP) (mmHg)		
	Pre HES	Post HES	6 h
3	17	29	
4	15	26	21
5	33	30	44
\bar{x}	21.67	28.33	32.50
s	9.87	2.08	16.26

Caso	Gasto cardíaco (Q) (L/min)		
	Pre HES	Post HES	6 h
3	9.93	10.3	
4	12	11.7	7.42
5	7.9	8.5	10.04
15	0.75	1.78	
\bar{x}	7.65	8.07	8.73
s	4.89	4.39	1.85

Caso	Trabajo ventricular izquierdo (g/m ² /m ²)		
	Pre HES	Post HES	6 h
3	45.3	71.15	
4	78.05	64.25	52.81
5	77.54	56.7	50.17
15	12.89	13.76	
\bar{x}	53.45	51.47	51.49
s	31.08	25.82	1.87

Caso	Índice latido (mL/m ²)		
	Pre HES	Post HES	6 h
3	44.31	52.77	
4	42.2	46.94	38.67
5	41.2	46.02	41.44
15	10.79	11.38	
\bar{x}	34.63	39.28	40.06
s	15.94	18.84	1.96

Caso	Trabajo ventricular derecho (g/m ² /m ²)		
	Pre HES	Post HES	6 h
3	0.86	20.84	
4	15.45	17.59	11.7
5	25.81	17.9	29.04
\bar{x}	20.73	18.77	20.37
s	8.55	1.80	12.26

Pre HES: antes de la administración
Post HES: después de la administración

su hemodinamia, su acidosis se corrigió y disminuyó la glucosa a 140 mg/dL, sin incrementar el aporte de la insulina, se hizo una tercera titulación de glicemia a las 24 horas con cifras de 150 mg/dL (Cuadros 2 y 3). Los dos pacientes monitorizados a las seis horas mostraron pH de 7.48 y 7.34, respectivamente (pacientes 2 y 8).

El grupo II mostró pH arterial de 7.42 ± 15 al inicio del estudio y se elevó a 7.50 ± 0.09, debido a los pacientes 4 y 13 que presentaban alcalosis metabólica con PCO₂ de 46.50 el caso 13 y el caso 4 con PCO₂ de 46 y después de la aplicación de almidón, estas cifras no fueron diferentes desde el

Cuadro 3. Respuesta de las pruebas de coagulación a la administración de hidroxietil-almidón (HES) en niños con choque.

(TP) Caso	Pre HES	Post HES	% de actividad
3	16	23	
4	23	25	
6	75	69	
7	45	75	
8	47	41	
9		88.00	
10	42.3	23	
11	16.9		
12	83	82	
13	79	80	
14	68	80	
\bar{x}	49.52	58.60	
s	25.71	27.24	

Caso	Pre HES	Post HES	TTP (seg)
6	45.8	34.2	
7	49.7	42	
8	31.4	35.9	
9	52.00	22.00	
10*	33.4	49	
11	25	21	
12	39.3	38	
13	23	22	
14	24	25	
\bar{x}	35.96	32.12	
s	11.25	10.09	

Caso	Pre HES	Post HES	Plaquetas
8	546,000	425,000	
10*	31,000		
11		230,000	

Caso	Pre HES	Post HES	6 h	Creatinina (mg/dL)
10*	0.9	0.7		
11				

Caso	Pre HES	Post HES	6 h	Glucosa (mg/dL)*
10*	400	140	150	

Pre HES: antes de la administración
 Post HES: después de la administración
 *A las 24 horas: 150 mg/dL

punto de vista estadístico y se mantuvieron después de seis horas de la aplicación en los pacientes 4 y 5 (Cuadro 1).

Los pacientes a quienes fue posible estudiar desde el punto de vista hemodinámico con catéter de Swan Ganz fueron únicamente cuatro, los pacientes 3, 4, 5 y 15. En el cuadro 2 se puede analizar en detalle cada uno de los cuatro pacientes en la evolución de cada parámetro hemodinámicos estudiados.

El caso 3 desde el punto de vista de la Dif. a/v de oxígeno se estudió como hipodinámico por su comportamiento en la TA, llenado capilar e incluso de las resistencias periféricas pero en el análisis hemodinámico presentó datos de hiperdinamia.

La presión pulmonar en cuña (PWP) se encontró abajo de los valores normales en todos los casos. En el caso 3: en 7 mmHg y ascendió a 15 mmHg posterior al manejo con almidón. El caso 4 con cifras iniciales de 8 mmHg aumentó a 16 mmHg y se mantuvo en 12 mmHg a las seis horas. El caso 5 con cifras 9 mmHg al inicio después del paso del coloide permaneció en 8 mmHg pero a las seis horas llegó a 15 mmHg (Figura 5).

La presión media de arteria pulmonar (PMAP) en el caso 3, de 17 ascendió a 29 mmHg. El caso 4, con 15 de presión de arteria pulmonar ascendió a 26 y se mantuvo en 21 mmHg. El caso 5, de 33 mmHg se mantuvo en 30 después de la aplicación del HES y ascendió a 44 a las seis horas (Cuadro 4).

El índice cardiaco (IC) en el caso 3 estaba alto acorde con hiperdinamia en cifras de 7.4 L/min/m² y se mantuvo en cifras semejantes de 7.6 L/min/m² (Figura 5). El caso 4 también con IC de hiperdinamia presentó cifras de 10.07 y descendió a 7.98 después de la aplicación del almidón y a las 6 horas descendió aún más a 5.53 L/min/m². El caso 5 de 5.29 L/min/m² a 5.72 y a las seis horas a 6.69 L/min/m². El caso 15 mostró un índice cardiaco al inicio del estudio compatible con hipodinamia con un IC de 1.9 que ascendió a 2.05 L/min/m² (Figura 5).

El trabajo ventricular izquierdo se encontró alto en los pacientes 4 y 5 y descendieron en su evolución

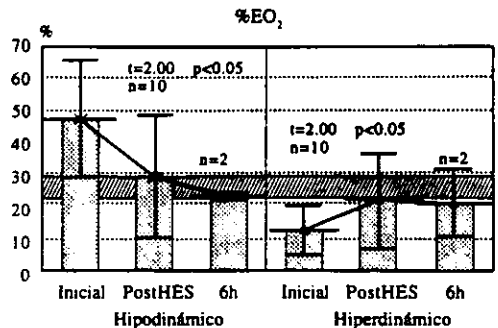


Figura 4. Otra de las variables estudiadas fue el llenado capilar que en el grupo I con choque hipodinámico se encontraba al inicio del estudio muy prolongado; a las seis horas se presenta la media de los dos pacientes en quienes se tituló y que seguían dentro de lo normal. En el grupo II con choque hiperdinámico también se encontraba prolongado como se aprecia en la gráfica y se acortó hacia lo normal aunque sin diferencia estadística.

(Cuadro 2) y se encontró en cifras inferiores a lo normal en los pacientes 3, en quien ascendió a lo normal y en el caso 15 en quien se mantuvo sin modificación. El índice latido estuvo bajo al inicio del estudio en todos los casos (Cuadro 2), sin embargo el que tenía el índice latido más bajo fue el caso 15 en quien no hubo modificación con el tratamiento (Cuadro 2).

El consumo de oxígeno (VO_2) presentó pocas modificaciones en cuatro pacientes, en el caso 3 se encontró elevado y se normalizó y en el caso 5 estaba por debajo de lo normal y se normalizó (Figura 6).

La disponibilidad de oxígeno (DO_2) siguió al gasto cardiaco de tal manera que los tres pacientes con índice alto también presentaron disponibilidad de oxígeno alta y fueron los pacientes 3, 4, y 5; en los pacientes 3 y 5: se incrementó aún más y en el caso 4 descendió dentro de lo normal. Por último, el caso 15 que se manifestó como hipodinámico con IC muy bajo, también tuvo una disponibilidad de O_2 baja sin modificación con el tratamiento (Figura 6).

De acuerdo con la hiperdinamia que manifestaron desde el punto de vista del IC, los pacientes 3 y 4 mostraron IRPT bajas, mientras que los pacientes 5 y 15 tuvieron resistencias periféricas altas en concordancia con vasoconstricción por hipodinamia (Figura 7). Un comportamiento similar tuvieron los pacientes 3, 4 y 5 en cuanto a las resistencias vasculares pulmonares (Figura 6).

La mortalidad se consideró aquella que ocurrió durante en choque y manejado con HES, esto sólo sucedió

en el paciente 15 con sepsis y choque séptico hipodinámico que mantuvo sus variables sin modificación hasta fallecer, se consideró choque irreversible. También se consideró la mortalidad dentro de las siguientes 24 horas, aunque hubieran respondido al manejo de coloides desde el punto de vista hemodinámico y esto sucedió en los pacientes 1, 3, 5 y 8 que fallecieron por la severidad de su patología.

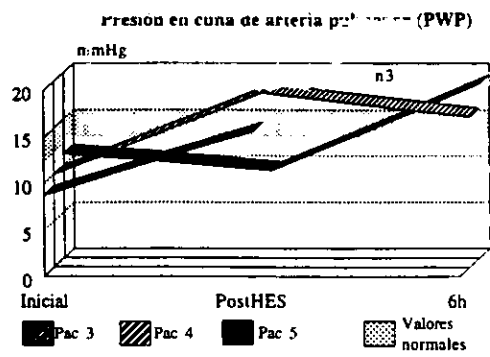
En cuanto a las pruebas de coagulación el TP valorado en % de actividad se encontró en promedio con actividad baja de 49.52 ± 25.71 % y ascendió después de la administración del HES a 58.60 ± 27.24 %, sin diferencia estadística (Cuadro 3).

El TTP tuvo una evolución similar de 35.96 ± 11.25 segundos al inicio, se mantuvo en 32.12 ± 10.09 al final. Las plaquetas se mantuvieron dentro de rangos normales en los pacientes a los que se les tituló (Cuadro 3).

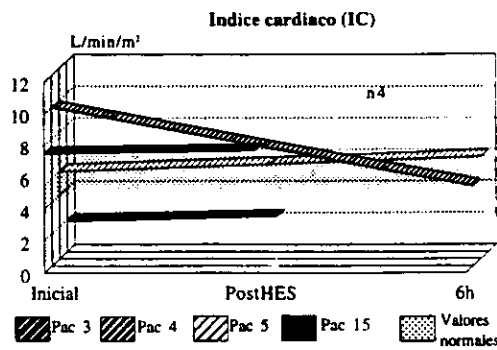
En los pacientes 10 y 11 se titularon niveles de creatinina que se mantuvieron dentro de lo normal y la amilasa sérica se tituló en el caso 10 después de la aplicación de hidroxietil-almidón y se encontró dentro de lo normal (Cuadro 3).

DISCUSIÓN

La clara delimitación entre el choque hipovolémico puro y el choque séptico que antes se tenía, no es tan sencilla.^{1,8} El nuevo concepto de choque que podríamos denominar «inflamatorio» ha dado otros horizontes al manejo de estos pacientes.

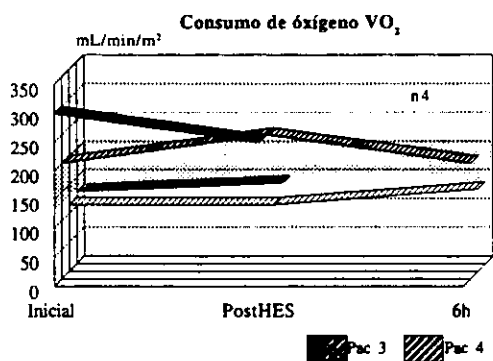


Media y desviación estándar de los tres pacientes en los tres estadios del estudio RVP CMR DP

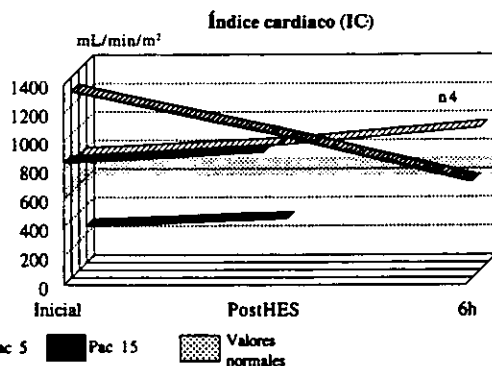


Media y desviación estándar de los cuatro pacientes en los tres estadios

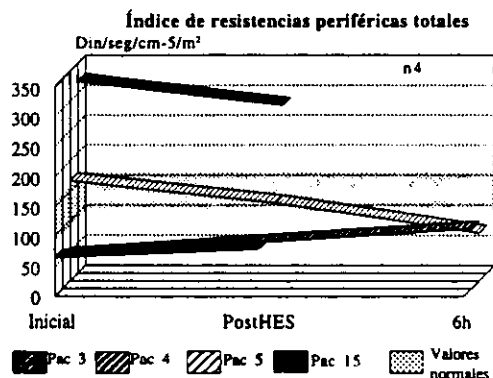
Figura 5. El $\%EO_2$ estuvo de acuerdo a lo descrito, elevada en el grupo I con 10 casos de choque hipodinámico y descendió hacia lo normal con diferencia estadística entre los valores iniciales y post HES, también se representan los dos pacientes que se titularon a las seis horas. En el grupo II la tasa de extracción de oxígeno $\%EO_2$ en el grupo de pacientes hiperdinámicos concuerda con lo descrito para este síndrome y se encontró por abajo de lo normal, los valores medios se elevaron hacia lo normal como se aprecia en la gráfica con diferencia estadística, también se muestran los dos casos seguidos a las seis horas.



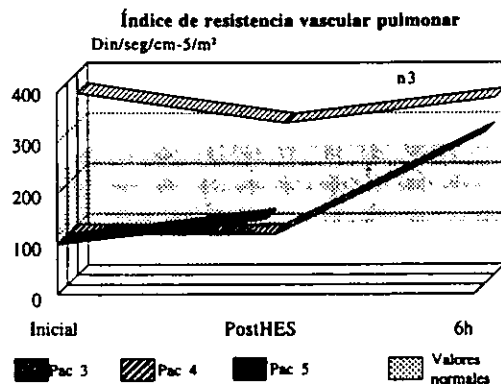
Media y desviación estándar de los cuatro pacientes en los tres estadios del estudio



Media y desviación estándar de los cuatro pacientes en los tres estadios del estudio



Media y desviación estándar de los cuatro pacientes en los tres estadios del estudio



Media y desviación estándar de los tres pacientes en los tres estadios del estudio

Figura 6. Esta gráfica representa *inicialmente* (superior) la evolución de la PWP en los tres pacientes a quienes se les monitorizó con catéter de Swan-Ganz. En todos ellos los valores estuvieron bajos con precarga baja y en los tres ascendió inmediatamente después del HES o a las seis horas. Se representa además en la parte inferior el Índice cardíaco, que habla de hiperdinamia en los pacientes 3, 4 y 5 con valores altos. El paciente 3 se normalizó mientras que el paciente 5 descendió hasta los valores normales a las seis horas, en el paciente 5 tendió a elevarse. El paciente 15 mostró un IC de hipodinamia, es decir muy por abajo de los valores normales y se aprecia que después del paso del coloide no hubo respuesta y se mantuvo por abajo de lo normal.

El choque séptico debido al síndrome de fuga capilar desencadenado por el sistema inflamatorio y los radicales libres disminuye su precarga se presenta una hipovolemia relativa, que paradójicamente puede coexistir con hiperdinamia o con hipodinamia, pero la PVC y al PWP, están bajas. En este tipo de pacientes el espacio intersticial no está depletado por el contrario secuestran el líquido y las proteínas del espacio intravascular. En estos pacientes está indicado el manejo con coloides, con el fin de ser efectivos en la mejoría de la precarga indispensable para mejorar la función del miocardio.^{5v}

Al choque que acompaña al SRIS no se le ha dado un nombre y se habla de choque séptico todavía como denominación universal, en este trabajo le hemos denominado choque «inflamatorio» precisamente porque se presenta en el paciente grave que desencadena el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), en el paciente séptico, politraumatizado, hipóxico, gran quemado.¹⁰ Pero también se presenta en el paciente con choque hipovolémico y se detecta después de dos o más cargas rápidas de cristaloides si el paciente continúa con datos clínicos de choque y con precarga por

abajo de lo normal. Se presenta además en el paciente quemado después de la primera fase de pérdida importante de líquidos con choque hipovolémico. Se presenta en el paciente traumatizado a continuación de un choque hemorrágico o sin él. Se presenta en el paciente oncológico recibiendo quimioterapia, se presenta en el paciente hematológico. Se presenta en el paciente con cirugías mayores. Se presenta en el paciente con hipoxia y se presenta en el niño, el adolescente y el adulto.¹¹⁻¹⁵

Tres son sus características: 1. respuesta inflamatoria y síndrome de fuga capilar con secuestro de volumen en espacio intersticial, vasodilatación, depresión del miocardio y vasoconstricción. 2. Respuesta hemodinámica que se puede manifestar con hipodinamia con disminución del índice cardíaco (IC), aumento de resistencias periféricas y pulmonares y disminución de la precarga. También se puede manifestar como choque hiperdinámico con Dif a/vO_2 disminuida, IC alto, resistencias periféricas disminuidas y precarga que puede ser normal, alta o baja. 3. Respuesta metabólica caracterizada por hipermetabolismo.¹⁶⁻¹⁹

Los informes del manejo de líquidos en el paciente grave, establecen el riesgo de edema cerebral y pulmonar con el manejo de coloides y de coloides.¹⁹⁻²⁴

El dextrán se ha utilizado por muchos años en el choque séptico,²⁵ se metaboliza en el organismo a CO_2 y agua. Tiene un efecto expansor de plasma por el peso molecular.²⁶ Su efecto expansor es de aproximadamente una hora a hora y media.²⁷ Favorece la expansión de volumen intravascular por atracción de volumen intersticial, disminuye el hematócrito y produce hemodilución.²⁸ Cada 15 mL expanden 30 cc de espacio intravascular.²⁹ Se ha reportado que produce reacciones anafilácticas que pueden ser graves, netrosis osmótica, que puede evolucionar a IRA; alargamiento de pruebas de coagulación, disminuye la agregación y adhesividad plaquetarias, sangrados, agregación de eritrocitos y fenómeno de Roulox en los capilares.³⁰

El HES es un coloide, derivado de la amilopectina, es un polímero de glucosa, con uniones α 1-4 y en menor proporción α 1-6, de aquí que su parecido con el glucógeno hepático le da un escaso grado de alergenicidad.^{31,32} En su elaboración se hidroxietila en los carbonos 2 y 6 de cada molécula de glucosa.³³ El glucógeno se hidroliza en las uniones α 1-4 por la alfa amilasa, pero no actúa en las uniones α 1-6.³⁴ En el HES las unidades hidroxietil actúan como barrera protectora contra la α amilasa, ya que ésta no tiene efecto sobre estos radicales, pero por su posición en los carbonos 2 y 6, se encuentran «sobre» las uniones α 1-4. De esta manera se evita la acción enzimática de la α amilasa y su metabolismo se hace más lento, evita que se hidrolize completamente y se evita que se elimine rápidamente.³⁵ Su peso

molecular es variado pero es predominante de 450,000.³⁶ La gran variabilidad del peso de sus moléculas permite tres características, la primera es que las moléculas más pequeñas se eliminan por el riñón en 12 horas, esto disminuye el riesgo de lesión renal; en una siguiente etapa se elimina en 12 días y en otra etapa más, el remanente se elimina en 480 días.³⁷

Sólo a unos niños se les midieron todas las variables clínicas y hemodinámicas a las seis horas y no se comparan los resultados con un grupo de comparación, como es deseable, sin embargo nos proponemos iniciar otro estudio que incluya un grupo control.

La segunda característica es que no se acumula su efecto expansor con dosis repetidas, ni en insuficiencia renal ya que en estos casos se incrementa la amilasa sérica y por ello se incrementa su metabolismo.³⁸ En esta presentación solamente a un caso se le aplicaron dos dosis del coloide al paciente 3 que se catalogó desde el punto de vista clínico como hipodinámico aunque se comportó con el catéter de Swan-Ganz como hiperdinámico y después de la aplicación del hidroxietil-almidón el índice cardíaco se normalizó, posteriormente volvió a caer en choque hiperdinámico, catalogado así tanto desde el punto de vista clínico como hemodinámico y cuantificado como caso 4, en ambas ocasiones con precarga baja y en ambas ocasiones el índice cardíaco se normalizó.

La tercera es que su efecto de expansor plasmático es más duradero hasta de 4 horas pero permanece en sangre y retiene líquido hasta por 18 a 36 horas.³⁶ En la presentación de estos casos la Dif a/vO_2 se cuantificó a las seis horas en los pacientes 8 y 9 y se mantuvieron dentro de lo normal en los pacientes con choque hipodinámico (Figura 1), en el grupo II de choque hiperdinámico después de elevarse las cifras de Dif a/vO_2 permanecieron dentro de lo normal en los dos casos a los que se les tituló.

El hidroxietil-almidón tiene efecto sobre las proteínas de la coagulación pero es menor que el efecto del dextrán y mayor que el de la albúmina.³⁹ En nuestros casos el TP se encontraba con % de actividad inferior a lo normal 49.52 ± 25.71 y se elevó hacia cifras normales con 58.60 ± 27.24 posterior al hidroxietil-almidón, el TTP de estar de 35.9 ± 11.2 segundos en lugar de alargarse tendió a disminuir hacia lo normal con 32 ± 10.09 segundos y las plaquetas no se modificaron.

No inhibe la síntesis de proteínas por el hígado, expande el volumen plasmático a expensas de su efecto coloidosmótico, extrayendo líquido del espacio intersticial.³⁹

Se ha reportado mejoría en los pacientes con choque,⁴⁰ se ha reportado que disminuye el fibrinógeno, se ha reportado que no afecta la función renal en pacientes

con hipovolemia y se ha reportado su utilidad en hemorragias severas.³⁶⁻⁴¹ En uno de nuestros pacientes se tituló la creatinina que se encontró dentro de límites normales. Los trabajos en niños son escasos, sólo se han reportado 15 pacientes pero con buenos resultados.⁴² Sus efectos colaterales aparte de sobre la coagulación que en estos casos no se encontró y que es dependiente sobre todo de la expansión de volumen; eleva la amilasa sérica no por lesión pancreática, sino porque permanece unida por tiempo prolongado al hidroxietil-almidón ya que no se elimina rápidamente por riñón.^{24,31} Sólo en uno de nuestros pacientes se tituló la amilasa, que se encontró dentro de lo normal.

Los cursos de reanimación avanzada en pediatría, recomiendan el uso de cristaloides como el tipo de solución a utilizar en condiciones de urgencia independientemente del tipo de choque del que se trate, esto con base en la disponibilidad de los cristaloides, su bajo costo y por la urgencia en administrar volumen a estos pacientes, aún conscientes de que se necesitarán 3 veces más de volumen que con los coloides.⁴³

En distintas publicaciones sin embargo se apoya el uso de coloides en el choque séptico. El objetivo primordial del uso de albúmina o de dextrán es el de incrementar la presión coloidosmótica, recuperar la volemia a expensas del efecto expansor del plasma que se produce a expensas de extraer líquido del espacio extravascular y de mejorar las condiciones hemodinámicas, precarga del paciente con el fin de que incremente su gasto cardíaco y consumo de oxígeno y mejore su entrega de oxígeno a los tejidos. Con el uso de hidroxietil-almidón de acuerdo a la literatura se lograrán resultados semejantes a los otros coloides en el manejo inmediato del paciente con menor alteración en la coagulación y con mayor duración del efecto.^{36,39}

Los pacientes que se presentan como resultados preliminares del uso de este coloide parecen apoyar esta posibilidad.

La diferencia arteriovenosa de oxígeno (Dif. a/vO₂), aparte de definir los grupos que se formaron fue el punto de partida para valorar el efecto del HES en este tipo de pacientes.

Las valoraciones iniciales y posteriores al HES tuvieron en los 10 pacientes estudiados con choque hipodinámico una Dif. a/vO₂ con valores medios por arriba de lo normal y descendieron con diferencia estadística significativa a los valores normales. La *Figura 1* muestra también los valores medios de los dos pacientes que se titularon a las 6 h; en éstos no se realizó estadística por tratarse únicamente de dos titulaciones pero se puede apreciar que los valores se mantuvieron dentro de los rangos normales.

El grupo II que denominamos hiperdinámico con base a la Dif. a/vO₂ mostró una franca disminución de los valores normales, en concordancia con el predominio de cortocircuitos y vasodilatación que presentan este tipo de pacientes. las cifras medias en este grupo de pacientes tendió a elevarse pero con una gran variabilidad en los resultados posteriores a la administración del HES, esto se debió primordialmente al paciente 14, que tuvo una Dif. a/vO₂ ligeramente disminuida de 2.94 y disminuyó aún más a 1.39 Vol.%, a las seis horas en el caso 4, la Dif. a/vO₂ se mantuvo en niveles normales. En el caso 5, la diferencia a/v de O₂, no se modificó y se mantuvo a las 6 horas con niveles bajos.

Una de las manifestaciones más tempranas desde el punto de vista clínico de la aparición de choque en el paciente es el incremento de la FC y esto sucede tanto en el hipodinámico como en el comportamiento hiperdinámico. En el grupo I (hipodinámico) la frecuencia cardíaca se encontró francamente por arriba de los valores normales y posterior al HES disminuyó acercándose a valores normales pero sin diferencia estadística significativa. Cuatro de los pacientes fueron seguidos sin embargo a las seis horas y en ellos encontramos un ANOVA (análisis de varianza) con diferencia estadística significativa a expensas de los valores iniciales y los valores a las seis horas y además los valores medios de estos pacientes se encontraron dentro de lo normal a las seis horas. Esta es la primera variable en la que encontramos el efecto tardío del HES.

El grupo II con datos de choque hiperdinámico también mostró FC por arriba de lo normal y descendió con diferencia estadística a lo normal después de la aplicación del HES, los valores a las seis horas aunque no se aplicó estadística por el tamaño de la muestra permaneció en promedio ligeramente por arriba de lo normal (*Cuadro 1*).

La tensión arterial media (TAM), por otro lado es un signo tardío en la evolución del choque, ya que es necesario que disminuya el IC lo suficiente como para que a pesar del aumento en la FC, y de las resistencias periféricas, logre disminuir la TAM.¹ Por este motivo se considera que la TA es la marca para decir que un paciente tiene choque temprano o choque tardío, aparte de los pulsos centrales y el estado de conciencia. En el grupo I los valores medios de TAM estaban ligeramente por abajo de lo normal pero después del paso del HES ascendieron con diferencia estadística significativa y se mantuvieron en los cuatro pacientes estudiados al final del estudio ya sin diferencia estadística, es decir el efecto del hidroxietil almidón se mantuvo.

La TAM en el grupo II de pacientes con choque hiperdinámico también mostró valores medios inferiores a

lo normal condicionado por el descenso tardío de la TA, no todos los pacientes estaban en choque tardío y por ello se presentó una gran variabilidad en los resultados. la tendencia de los valores medio fue a incrementarse pero las desviaciones estándar fueron demasiado amplias para dar una diferencia estadística significativa, dos de los casos tenían choque temprano con TAM dentro de lo normal y con escasa modificación en su evolución e incluso permanecieron las cifras a las seis horas de aplicado el HES.

La justificación del uso del HES en nuestros casos fue una precarga baja. Los pacientes 2 y 8 presentaron choque hipovolémico, estos dos pacientes fueron incluidos en el estudio después de varias cargas de cristaloideas, a pesar de las cuales permanecían en choque. El paciente 2, con cetoacidosis diabética, cuando se incluyó en el estudio después de el uso exhaustivo de cristaloideas, tenía una precarga medida a través de la PVC de 2 cmH₂O, y el paciente 8 con sangrado de tubo digestivo también tenía una PVC de 2 cmH₂O, en ambos casos después del paso de HES incrementaron cifras a 9 y 12 respectivamente con mejora de sus datos de choque en forma semejante que los demás pacientes (Figura 3). Como grupo los ocho pacientes con choque hipodinámico a quienes se les colocó catéter central, tuvieron una PVC muy por abajo de lo normal, los valores posteriores a la administración de HES ascendieron a lo normal con diferencia estadística significativa, mejorando la precarga que era el objetivo primordial de la administración del coloides (Figura 3).

Un aspecto importante en el manejo de los pacientes con choque hiperdinámico, es que a pesar de mantener IC alto, esto es primordialmente a expensas de FC, pero cursan con precarga normal, alta o baja. Este fue el motivo de la administración del coloides en estos casos y se encontraron con PVC por abajo de lo normal y ascendieron sus cifras después del paso de HES, en carga IV, a valores dentro de los límites normales con diferencia estadística significativa.

La utilidad del llenado capilar como parámetro de diagnóstico y seguimiento fue descrito desde hace muchos años por Olivera y es avalado hasta la fecha, por otros autores.⁴ El grupo I de pacientes con choque hipodinámico mostró estar francamente retardado con media de 4.9 ± 1.52 y descendió a valores normales después de la administración de hidroxietil-almidón con diferencia estadística significativa (Figura 4). Sólo en dos pacientes se repitió a las seis horas y era normal.

Los pacientes con choque hiperdinámico tienden a mantener una vasodilatación predominante y el llenado capilar puede no estar retardado; por ello sus cifras no tuvieron diferencia estadística significativa en su evolu-

ción después de aplicar el HES en el grupo II, con choque hiperdinámico. Sin embargo sí se encontraban altos en valores medios tendieron a normalizarse (Figura 4).

En nuestro estudio de acuerdo a la fisiopatología, los pacientes del grupo I con choque hipovolémico tuvieron un %EO₂ por arriba de lo normal, mecanismo que intenta compensar la disminución de la oferta de oxígeno producida por el descenso del gasto cardiaco. En este grupo el %EO₂ disminuyó a valores normales después de la aplicación del HES, con diferencia estadística significativa y se mantuvo en los dos pacientes que se siguieron seis horas después.

La tasa de extracción de oxígeno (%EO₂) ha tenido en estudios previos mayor correlación con el gasto cardiaco y con índice cardiaco que la Dif. a/vO₂,¹⁷ de tal manera que mientras mayor es el gasto cardiaco, menor la resistencia periférica por vasodilatación y menor es la extracción de oxígeno por efecto de cortocircuitos.³ En el grupo II con choque hiperdinámico efectivamente se encontró con valores medios de %EO₂ por abajo de lo normal y ascendieron hacia lo normal después del paso del almidón con diferencia estadística significativa. Los dos pacientes que se titularon a las seis horas mantuvieron las cifras de %EO₂.

El motivo último de la ampliación de la Dif. a/vO₂ en el choque hipodinámico, así como de la elevación del %EO₂, es la gran extracción del contenido arterial de oxígeno, que se realiza en el lecho capilar y esto obviamente se refleja en el contenido venoso de oxígeno que debe estar bajo en el choque hipodinámico,¹² por el contrario en el choque hiperdinámico la falta de extracción de oxígeno por la formación de cortocircuitos y las gran vasodilatación que predomina en estos pacientes, se refleja en que el contenido venoso de oxígeno se parece mucho al arterial y está elevado.⁷

Efectivamente, en el grupo de pacientes con choque hipodinámico (grupo I), el CvO₂ estaba por abajo de lo normal y se elevó hacia cifras normales después del paso de HES con diferencia estadística significativa, manifestando la mejoría en la entrega de oxígeno por mejoría de la perfusión, ante el expansor de plasma.

También de acuerdo a la fisiopatología el CVO₂ en el grupo de pacientes con hiperdinamia pero con precarga baja, se encontraba en límites altos y disminuyó a lo normal sin diferencia estadística, pero se mantuvo en dos pacientes a las seis horas en niveles normales (Cuadro 2).

El protocolo de estudio contemplará la titulación de lactato, que en estos primeros pacientes aún no se tiene, por ello es importante valorar la evolución del pH arterial que disminuye como reflejo de la hipoperfusión y la lactacidemia.² En el grupo I los valores medios estuvieron por abajo de lo normal y se elevaron a lo normal des-

pués del paso del HES y se mantuvo en niveles normales en los dos pacientes estudiados a las seis horas (Cuadro 3). De importancia es señalar por separado a la paciente con cetoacidosis diabética que tuvo niveles iniciales de pH de 6.9 y después del paso de HES se elevó a 7.29 y a las seis horas estaba en niveles de 7.34 y no volvió a modificarse, esto además sin incremento de la insulina rápida que se estaba administrando y coincidiendo con disminución de los niveles de glucosa sanguínea de 400 mg/dL a 140 y se mantuvieron a las 24 horas en 150 mg/dL (Cuadros 3 y 6). En el grupo II los valores medios de pH, no se encontraron alterados debido a que algunos pacientes presentaron alcalosis respiratoria y no hubo diferencias en su evolución.

La figura 6 muestra la presión en cuña (PWP) que debió estar disminuida en estos pacientes pues fue la justificación el paso de HES por precarga baja, y así se encontró en los tres pacientes a quienes se les midió. Después del paso intravenoso de HES el caso 3 elevó sus cifras de PWP hasta lo normal. El caso 5 también elevó sus cifras y se mantuvo dentro de lo normal a las seis horas. El caso 5 descendió ligeramente sus cifras pero se elevaron a las seis horas dentro de lo normal.

La PMAP se encontró elevada en un caso y baja en dos casos, en todos tendió a normalizarse. El índice cardíaco se encontró alto en los pacientes con hiperdinamia y tendió a normalizarse; y en el paciente 15 que presentaba una hipodinamia severa no se modificó (Figura 6). Lo mismo sucedió con el TVI que estaba muy bajo en este paciente y permaneció con índice latido también muy bajo. Dos de los casos, el 4 y 5, tuvieron índice cardíaco elevado así como el TVI y se normalizaron después del paso del almidón (Figura 6, Cuadro 4). No tenemos fracción de eyección en estos pacientes pero los pacientes 3, 4 y 5 que tuvieron IC elevado, tenían IL por abajo de lo normal, es decir a pesar de la hiperdinamia, había falla miocárdica (Cuadro 4).

El IRPT se encontró muy elevado en el paciente con hipodinamia (el No. 15) quien además modificó poco sus valores (Figura 6); éste fue uno de los cinco pacientes que fallecieron en nuestro estudio. En los pacientes con hiperdinamia el IRPT estuvo bajo por vasodilatación y tendieron a normalizarse.

Se menciona en la bibliografía el aumento de las resistencias vasculares pulmonares temprano que se presenta en el paciente con choque en nuestro estudio, únicamente el paciente 5 presentó incremento de las RVP (Figura 6).

La disponibilidad de oxígeno (DO_2) sigue como se ha mencionado previamente^{16,17} al gasto cardíaco y tiene una correlación directa con él. En nuestros pacientes la gráfica de la figura 6 que muestra la evolución de

la DO_2 , es casi idéntica a la gráfica de la figura 6 que corresponde al índice cardíaco, es decir, tres pacientes con patrón de hiperdinamia e incremento de la DO_2 (casos 3, 4 y 5) y un caso con hipodinamia y DO_2 baja que fue el paciente 15 que no respondió al manejo con hidroxietil-almidón.

CONCLUSIONES

En esta presentación preliminar, a manera de grupo piloto, de 15 pacientes con choque manejados con hidroxietil almidón como expansor plasmático concluimos que:

Se identifica el choque hipodinámico con base en la Dif. a/vO_2 , amplia, excepto en un paciente, caso 3, que presentó IC elevado.

Se identifica el choque hiperdinámico con base en la Dif. a/vO_2 corta.

En los 10 pacientes con choque hipodinámico se encontró mejoría de la Dif. a/vO_2 , TAM, PVC, llenado capilar, $\%EO_2$, con diferencia estadística significativa.

En el grupo de cinco pacientes con choque hiperdinámico se encontró mejoría de la FC, PVC, $\%EO_2$, con diferencia estadística significativa, los demás parámetros tendieron a normalizarse pero sin diferencia estadística significativa.

En los cuatro pacientes estudiados desde el punto de vista hemodinámico con catéter de Swan Ganz, hubo mejoría de VO_2 , DO_2 , IRPT, IRVP, PWP, LLC, TVI, en los pacientes 3, 4, 5, los cuales mostraron un patrón de hiperdinamia. El paciente 5 mostró IRPT elevados y se normalizaron y los pacientes 3 y 4 tenían IRPT bajos y mejoraron; lo mismo sucedió con las IRVP.

El paciente 15 presentó un patrón hemodinámico de hipodinamia y no hubo ninguna mejoría con el paso de almidón. La letalidad fue variable en el evento de choque. El paciente 15 y en los que fallecieron en las primeras 24 horas, (pacientes 1, 3, 5, 8 y 10) después del evento de choque en estudio.

Las pruebas de coagulación tendieron a la mejoría con el paso del almidón IV. La evolución a seis horas fue tendiente a mantener los valores previos en éstas mismas variables. No se presentaron casos que desarrollaron IRA. El protocolo a futuro deberá tener titulación de todas las variables a las seis horas y grupo comparativo con dextrán y/o albúmina y vigilancia de albúmina, amilasa, creatinina y proteínas séricas, así como de las variables hemodinámicas directas o indirectas y pruebas de coagulación.

Los resultados parciales en este estudio preliminar, son alentadores desde el punto de vista hemodinámico. Es importante antes de iniciar el uso rutinario de un nuevo elemento terapéutico estudiado en el extranjero, el conjuntar

esfuerzos de varios o todos los centros Hospitalarios para realizar la experiencia clínica objetiva en nuestro medio.

El hidroxietil-almidón parece ser una excelente alternativa en el manejo del paciente pediátrico con choque.

BIBLIOGRAFÍA

- Carrillo LHA, Santos PJI. Sepsis y choque séptico. En: Santos PJI (ed). *Infectología*. México: Asociación Mexicana de Pediatría, Interamericana-McGraw Hill 1995; p. 155-225.
- Véliz PR, Gaytán BA, Olvera HC. Choque. En: Olvera HC (ed). *Temas selectos de terapia intensiva pediátrica*. Méndez Oteo 1987; 65-113.
- Peters MR. Microcirculatory regulation. *Arch Surg* 1981; 116: 1293-8.
- Véliz PR, Olvera HC, Gaytán BA. Unidad de choque. En: Arellano PM (ed). *Cuidados intensivos en pediatría*. México: Interamericana-McGraw Hill 1994; 41-66.
- Endo S, Inada K, Yamada Y, Takakura T, Nakae H et al. Functional modification of vascular endothelial cells by cytokines during septic shock. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1996; 94: 23-38.
- Vincent JL. Colloid and cristalloid solutions in septic shock. *Brit J Anesth* 1991; 67: 185-93.
- Neviere R, Mathieu D. Microangiodynamic abnormalities in sepsis. En Vincent JL (ed). *Berlin Year Book of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer 1995; 539-49.
- Pascual MSJ. Hypertonic hyperoncotic solutions. *Crit Care Med* 1992; 20: 200-10.
- Parrillo ES, Parker MM, Nathanson CH, Sulfredini FA, Danner LR et al. Septic shock in humans. *Ann Intern Med* 1990; 113: 227-42.
- Boone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997; 112: 235-43.
- Boone RC. The systemic inflammatory response syndrome (SIRS). En: Sibbal WJ, Vincent JL (eds). *Clinical trials for the treatment of sepsis*. Berlin Springer-Verlag 1995; 3-12.
- Waxman K. Shock: Ischemia, reperfusion and inflammation. *New Horizons* 1996; 4: 153-60.
- Baue AE. Circulatory failure, shock. En: Baue AE. *Multiple organ failure: pathogenesis and prevention*. St. Louis: Mosby Year Book; 1990: 264-310.
- Peraçaula R. Fisiopatología del choque séptico. Endotoxina y citoquinas. En: Armengoi J, Artigas A, Baigorri F y cols. *Sepsis y choque séptico*. Barcelona: Editorial MCR 1991; 19-34.
- Vincent JL. Cardiovascular management of septic shock. En: Moellering RC, Young LS, Glauser MP. *Infectious Disease*. Philadelphia. WB Saunders: *Clinics of North America* 1991; 5: 807-16.
- Solomkin JS. Very large-scale randomized, clinical trials in sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 1994; 22: 1-2.
- García GE, Véliz PR, Ladrón de Guevara RH, Ramírez CH. Evaluación hemodinámica del paciente pediátrico con sepsis. *Revista Iberoamericana de Cuidados Intensivos* 1995; 4: 69-81.
- Cerra FB. Metabolic manifestations of multiple organ failure. *Crit Care Clin* 1989; 5: 133-50.
- Carcillo JA, Davis AL, Zaritsky A. Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. *JAMA* 1991; 266: 1242-5.
- Shoemaker WC, Hauser CJ. Critique of cristalloid versus colloid therapy in shock and shock lung. *Crit Care Med* 1979; 7: 117-24.
- Poole VG. Cristalloid and colloid solutions. *Surg Gynec Obstet* 1982; 154: 577-87.
- Lucas CE, Weaver DW, Higgins RF et al. Effects of albumina versus non albumin resuscitation on plasma volume and renal excretory function. *J Trauma* 1978; 18: 564-5.
- Lowe RJ, Moss GS, Jilek J et al. Cristalloid vs colloid in the etiology of pulmonary failure after trauma: a randomized trial in man. *Surgery* 1977; 81: 676-683.
- Virgilio RW, Rice CL, Smith DE. Cristalloid vs Colloid resuscitations. Is one better? *Surgery* 1979; 85: 129-39.
- Milton MJ. Synthetic plasma volume expander, pharmacology, safety and clinical efficacy. *Clinics in Haematology* 1984; 13: 75-92.
- Klotz U, Kroemer H. Clinical pharmacokinetic considerations in the use of plasma expander. *Clinical pharmacokinetics* 1987; 12: 123-135.
- Köhler H. Side effects of coloidal plasma substitutes. *Intensivebehanlung* 1978; 3: 2-10.
- Rubli G. Dextran. *Anesthesiologia* 1981; 8: 115-28.
- Griffel MI, Kauffman SB. Pharmacology of colloids and cristalloids. *Crit Care Clinic* 1992; 8: 235-50.
- Artunson G, Granath K, Grotte G. Intravascular persistence and renal clearance of dextran. *Arch Dis Child* 1966; 41: 168-71.
- Hulse DJ, Yacobi A. Hetastarch: an overview of the colloid and its metabolism. *Drug Intell Clin Phar* 1983; 17: 334-41.
- Haupt MT, Rackow EC. Colloid osmotic pressure and fluid resuscitation with Hetastarch, albumin and saline solutions. *Crit Care Med* 1982; 10: 159-62.
- Klotz U, Kroemer H. Clinical pharmacokinetic considerations, in the use of plasma expander. *Clin Phar* 1987; 12: 123-8.
- Lehninger L. (ed). *Bioquímica*. Las bases moleculares de la estructura y función celular. Traducido por Calvet FP, Bozal FJ. Barcelona Ediciones Omega. 2a edición 1980; 270-2.
- Yacobi A, Stoll RG, Sum CY, Lai CM, Gupta SD et al. Pharmacokinetics of hydroxyethyl starch in normal subjects. *J Clin Pharmacol* 1982; 22: 206-12.
- Haupt MT, Rackow EC. Colloid osmotic pressure and fluid resuscitations with etastarch, albumin and saline solution. *Crit Care Med* 1982; 10: 159-62.
- Hempel V, Metzger H, Unsel S. The influence of hydroxyethyl starch solutions on circulation and on the kidney function in hypovolemic patients. *Anaesthetist* 1975; 24: 198-201.
- Thompson WL, Bierwieser M, Regan L et al. Coagulopathy of dextran, Hetastarch and albumin. *Crit Care Med* 1979; 7: 188-9.
- Strecker U, Dick W, Madjidi A, Ant M. The effect of the type of colloid on the efficacy of hypertonic saline colloid mixtures in hemorrhagic shock: Dextran versus hydroxyethyl starch. *Resuscitation* 1993; 25: 41-57.
- Takaori M, Safar P. Treatment of massive hemorrhage with colloid and cristalloid solution. *JAMA* 1967; 297-302.
- Carcillo JA, Davis LA, Zaritsky A. Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. *JAMA* 1991; 266: 1242-1245.
- Boldt C, Knothe C, Schindler E, Hämmermann H, Dapper F et al. Volume replacement with hydroxyethyl starch solution in children. *British J Anesth* 1993; 70: 661-5.
- Quan L, Seidel J et al. Pediatric Advance Life Support Instructor Manual. American Heart Association. American Academy of Pediatrics. Instructor's Manual 1994-1997.