



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina



Hospital Infantil de México
Dr. Federico Gómez

Tesis de Posgrado

Medicina del Paciente Pediátrico

Críticamente Enfermo

*“Efecto de la Sepsis Abdominal sobre la
Morbimortalidad Secundaria al
Síndrome de Disfunción Multiorgánica
en Niños Sépticos Gravemente Enfermos”*

Estudio de Casos y Controles

Tesista: Dra. Patricia Del/Rosario Rosich

Asesor: Dr. Adrián Chávez López

México D.F.

Diciembre de 1998

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

275422

11259

1
2ej.



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.

ESTA TESIS RECEPCIONAL CORRESPONDE A LOS ESTUDIOS REALIZADOS POR LA DRA. PATRICIA DEL ROSARIO ROSICH, EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ, DURANTE EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE MARZO DE 1997 A FEBRERO DE 1999, CON UNA BECA OTORGADA POR EL GOBIERNO DE MEXICO A TRAVES DE LA SECRETARIA DE RELACIONES EXTERIORES.

Para mi hija, Aimeé Paola:

Mí mayor incentivo para seguir adelante.

A mis Padres y Hermanos:

Por el gran apoyo que siempre me brindan ante cada nueva
meta.

INDICE DE MATERIAS

	Materias	Páginas
1.	ANTECEDENTES	
	1.1 Generalidades	1
	1.2 Fisiopatología	3
2.	MATERIAL Y METODOS	
	2.1 Planteamiento del Problema	12
	2.2 Justificación	13
	2.3 Hipótesis	14
	2.4 Objetivos	15
	2.5 Diseño de Estudio	16
	2.6 Criterios de Selección de los Casos	16
	2.7 Criterios de selección de los Controles	16
	2.8 Variables	17
	2.9 Operacionalización de Variables	17
	2.10 Descripción del Estudio	18
	2.11 Análisis Estadístico	19
	2.12 Consideraciones Eticas	19
3.	RESULTADOS	20
4.	DISCUSION	23
5.	CONCLUSIONES	26
6.	BIBLIOGRAFIA	27
7.	ANEXOS	
7.1	Tablas	31
7.2	Figuras	42

1. ANTECEDENTES

1.1 Generalidades:

El síndrome de sepsis y sus complicaciones (choque séptico y disfunción multiorgánica) son causa creciente de morbilidad y mortalidad y constituyen la primera causa de muerte en las unidades de cuidado intensivo no coronario¹ generales y pediátricas, con reportes de mortalidad asociada a choque séptico del 10 al 90%².

En el paciente grave, la disfunción y falla progresiva de órganos y sistemas culmina en el Síndrome de Disfunción Multiorgánica (SDOM), el cual es una condición que surge posterior a la reanimación de una agresión aguda a la homeostasis sistémica y que se caracteriza por alteraciones fisiológicas potencialmente reversibles, de tal severidad, que la función no puede ser sostenida sin intervención terapéutica³. Los factores de riesgo son diversos e incluyen infección, condiciones inflamatorias no infecciosas, trauma, quemaduras, isquemia, exposición a toxinas o activación del sistema inmune, etc. Actualmente es la principal causa de morbimortalidad tardía de pacientes admitidos en una Unidad de Cuidados Intensivos⁴.

En la Conferencia del Colegio Americano de Medicina Torácica y Sociedad de Medicina Crítica³, se recomendó clasificar el SDOM como primario y secundario, donde el SDOM primario es aquel que resulta de un insulto o agresión bien definido ocurriendo la disfunción orgánica tempranamente y puede ser atribuido a un proceso de enfermedad identificable. El SDOM secundario se define como la disfunción de órganos que se desarrolla días después de la admisión y como un resultado de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) generalizado, sepsis u otra etiología.

La epidemiología del SDOM en niños sugiere que el SDOM secundario es menos frecuente en esta población; generalmente los niños llenan los criterios diagnósticos del SDOM primario dentro de las 24 horas de admisión a la UCI⁵. Su

prevalencia varía según la población estudiada y los criterios utilizados para definir el síndrome.

En los EUA, se desarrolla SDOM en un 24-27% de todas las admisiones a la UCI pediátricas⁶, con una mortalidad que va del 47 a 54%, y en esas unidades de cuidado intensivo es responsable de hasta el 97% de todas las defunciones⁷. En un estudio de mortalidad asociada a SDOM realizado en la UCI del Hospital Infantil de México por Olivar y cols. , se reportó una incidencia general del SDOM de un 49.6%, con una mortalidad de un 50%. El 82% de los pacientes presentaron SDOM primario y un 17% SDOM secundario⁸. Otras unidades de nuestro país reportan una incidencia mayor (57%), aunque si bien su mortalidad es menor (23%)⁹.

Esta es una "*enfermedad del progreso*"; efectivamente, nuestra capacidad para sustentar la falla orgánica individual, por ejemplo la falla renal, ha permitido que un mayor número de pacientes sobreviva a expensas de estancias más prolongadas en las UCI's. Durante estancias prolongadas se ha hecho evidente el espectro clínico del SDOM.

La mayoría de los estudios publicados sobre el síndrome son retrospectivos y varían ampliamente en los criterios utilizados para definir la falla. Sin embargo, hay evidencias de que la mortalidad en las UCI's se correlaciona con el número de órganos afectados⁴. Otros reportes han mostrado que la sobrevida en la UCI depende no sólo del número de sistemas que fallan sino también del grado de disfunción dentro de un sistema dado y aunque la sepsis parece ser un importante insulto primario que lleva a DOM en niños, se ha demostrado que más del 50% de los pacientes que ingresaron a una UCI pediátrica desarrollaban SDOM en ausencia de sepsis, pero con semejante mortalidad a la observada en niños con SDOM secundario a sepsis⁶.

1.2 Fisiopatología:

El SDOM representa un desorden sistémico de inmunoregulación, disfunción endotelial e hipermetabolismo con manifestaciones variadas en órganos individuales.

Independientemente de la causa, el SDOM generalmente sigue un curso predecible, empezando con los pulmones y seguido por falla hepática, intestinal y renal, en ese orden. La falla hematológica y miocárdica usualmente son manifestaciones más tardías del síndrome, y las alteraciones del sistema nervioso central (SNC) pueden ocurrir en forma temprana o tardía. Este patrón, secuencial, clásico de SDOM, puede modificarse por la presencia de enfermedad preexistente o por la naturaleza del evento clínico precipitante. Por ejemplo, la falla renal puede preceder a la hepática o la pulmonar en pacientes con enfermedad renal intrínseca o en pacientes con eventos de choque prolongados. Estas excepciones ilustran que aunque las respuestas sistémicas son similares entre los pacientes que desarrollan SDOM, la secuencia exacta de la disfunción orgánica puede estar influenciada por el proceso patológico agudo del paciente o su reserva fisiológica¹⁰.

El síndrome de sepsis forma un continuo fisiopatológico desde la respuesta inflamatoria sistémica inespecífica (SRIS) hasta la disfunción orgánica múltiple (DOM). Entre ambos extremos se encuentran diversos estadios de la enfermedad (sepsis, sepsis severa, choque séptico), cada uno de los cuales conlleva una mortalidad progresiva y proporcionalmente mayor¹¹.

El evento que inicia "la cascada de la sepsis" es la liberación de endotoxina al torrente sanguíneo². Cuando el lipopolisacárido (o cualquier otra sustancia semejante, V.g. enterotoxinas, antígenos u otros componentes virales o fúngicos) entra al torrente sanguíneo, es captado por proteínas circulantes (albúmina, transferrina y la proteína ligadora del lipopolisacárido), opsoninas que facilitan su reconocimiento por el sistema fagocítico mononuclear, principalmente en el

hígado por el receptor de superficie CD14 de las células de este sistema. Ante este estímulo, los macrófagos y otras células, incluyendo las células endoteliales, responden liberando citoquinas proinflamatorias, principalmente Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α); Interleucina 1- β (IL-1 β); Interleucina 6 (IL-6); Interferon gamma (IFN- γ); Factor Estimulador de Colonias de Granulocitos (CSF-G); Interleucina 8 (IL-8); Interleucina 10 (IL-10); Factor Activador de Plaquetas (PAF) y otros más².

El FNT- α es la primera citoquina liberada por la acción de la endotoxina sobre monocitos y macrófagos¹². Los trabajos de Natanson en el modelo canino de sepsis¹³, han demostrado, sin lugar a dudas, el papel central del FNT- α en la fisiopatología de la sepsis. Él comprobó que la inyección intravascular de endotoxina o del FNT- α producen, indistintamente, las alteraciones hemodinámicas y metabólicas descritas en la clínica en el choque séptico en humanos y en el inducido en animales por bacterias vivas. Estos hallazgos confirman que la acción de mediadores endógenos (FNT- α) en respuesta a productos bacterianos es la vía común que produce los cambios cardiovasculares (hipotensión secundaria a resistencias vasculares sistémicas bajas, gasto cardíaco elevado con fracción de eyección baja o normal, taquicardia secundaria y resistencias vasculares pulmonares levemente aumentadas), encontrados en la sepsis¹³. El cuadro hemodinámico clásico del choque séptico se presenta con las mismas características observadas en el SDOM¹⁴. Todas estas alteraciones se han asociado a diferentes mecanismos; sin embargo, estudios *in vitro* e *in vivo*¹⁵ han demostrado que una excesiva producción de óxido nítrico puede ocasionarlas. En la sepsis, el FNT- α induce, en macrófagos y otras células, como el endotelocito, la síntesis de grandes cantidades de óxido nítrico sintetasa inducible, la enzima que genera la producción de óxido nítrico a partir de la arginina¹⁶. Otros estudios han sugerido que los inhibidores de la sintetasa de ON revierten la hiporreactividad vascular inducida por la endotoxina¹⁷, y pueden bloquear efectos inotrópicos negativos de las citoquinas *in vitro*, sugiriendo que el ON puede contribuir a la depresión miocárdica inducida por sepsis.

Las consecuencias del proceso séptico conllevan a la necesidad de descubrir la falla orgánica, la cual, independientemente del sistema específico afectado, ha probado ser una manifestación cardinal de infección no controlada o de una respuesta inflamatoria sistémica activada¹⁸.

La falla orgánica en este síndrome es única en varios aspectos: primero, los órganos que fallan no necesariamente son directamente lesionados o envueltos en la enfermedad primaria, y segundo, hay una fase de retraso de días a semanas entre el evento inicial o subsecuentes y el desarrollo de falla orgánica distante. Estas observaciones indican que la DOM es un proceso sistémico mediado por factores circulantes endógenos y exógenos cuyos efectos no son inmediatamente aparentes después del insulto fisiológico inicial. Aunque la infección no controlada es el evento desencadenante del SDOM en la mitad de los pacientes, en la otra mitad, ocurre SDOM en ausencia de un foco clínico de infección identificable o el desarrollo de infección es un evento preterminal sin importancia pronóstica aparente¹⁰.

La transición del estado hipermetabólico del SRIS al SDOM clínicamente definido, no ocurre de una manera clara ya que estas dos entidades representan un continuo. Sin embargo, hay varias características que parecen identificar esta transición, como es la asociación del SRIS al empeoramiento de la disfunción hepática posiblemente afectado por células de Kupffer activadas y la alteración de la extracción y/o utilización de oxígeno a nivel microcirculatorio por mala distribución del flujo secundario a vasoconstricción o microtrombosis. Cualquiera de estos mecanismos podría causar hipoxia tisular o celular y eventualmente SDOM.

Independientemente del factor desencadenante inicial, en la fisiopatología del SDOM, el evento central o primordial es la activación de las respuestas inflamatoria e hipermetabólica.

Sobre las pasadas dos décadas, se han propuesto varias hipótesis para explicar aspectos específicos del desarrollo del SDOM, a saber:

1.2.1 Hipótesis del Macrófago:

Se refiere a estimulación excesiva y prolongada de los macrófagos que conlleva a un aumento en la producción y liberación de citoquinas y otros productos, los cuales a través de su efecto de cascada sobre otros sistemas efectores humorales y celulares, ejercen efectos deletéreos locales y sistémicos¹⁹. La correlación clínica de esta hipótesis es la de una respuesta inflamatoria no controlada que puede escapar del ambiente local e inducir una respuesta sistémica generalizada, activando múltiples células inflamatorias que incluyen macrófagos tisulares, neutrófilos y linfocitos, y activación de proteínas humorales, principalmente sistemas de complemento y coagulación²⁰.

A través de esta respuesta intravascular no controlada, ocurre daño del endotelio vascular, que a su vez potencializa daño a órganos distantes.

1.2.2 Hipótesis Microcirculatoria:

Propone que la lesión de órganos se relaciona a isquemia o lesión endotelial vascular, y esta incluye mecanismos potenciales de lesión como son una entrega inadecuada de oxígeno en el ámbito celular y tisular, el fenómeno de isquemia y reperfusión y lesión tisular dada por interacción leucocito-endotelial¹⁰.

El metabolismo intermediario y la producción de energía tienen una dependencia absoluta de oxígeno y éste no puede ser almacenado intracelularmente, por lo tanto, una inadecuada disponibilidad de oxígeno conlleva rápidamente a disfunción, lesión y muerte celular, cuyo resultado final será la disfunción de órganos. El restablecimiento del flujo sanguíneo después de la isquemia o reperfusión, puede por sí mismo ocasionar mayor lesión tisular. Investigaciones recientes²¹ indican que el tejido isquémico en una variedad de órganos es vulnerable a la lesión de reperfusión mediada por la xantina oxidasa que se ha encontrado en el endotelio vascular y epitelio intestinal. Bajo condiciones normales, esta existe predominantemente como xantina deshidrogenasa, sin embargo, en condiciones de isquemia la xantina deshidrogenasa es convertida en

xantina oxidasa. Con la reperfusión, el oxígeno está disponible y la oxidación dependiente de xantina oxidasa de hipoxantina y xantina generan un estallido de metabolitos oxígeno reactivos que producen el daño tisular²². La isquemia/reperfusión también activa la fosfolipasa A₂ que libera factor activador de plaquetas y otros derivados eicosanoides que actúan como factores quimiotácticos y generan la adherencia de Polimorfonucleares (PMN's) al endotelio. Una vez adheridos, se crea un microambiente entre los PMN's y el endotelocito donde aquellos liberan gránulos que contienen metabolitos oxígeno reactivos dependientes de NADPH oxidasa, además de una enorme variedad de proteasas y elastasas que interactúan para producir mayor lesión al endotelio celular.

1.2.3 Hipótesis Intestinal:

El tracto gastrointestinal se ha descrito como una posible fuente que alimenta la respuesta inflamatoria y ha sido llamado "motor de la disfunción multiorgánica"²³. El intestino tiene un sistema de defensa efectivo que incluye un pH ácido en el estómago, la presencia de enzimas y la producción de mucina e inmunoglobulinas, todos son factores que intervienen en la destrucción de bacterias extrañas y toxinas. Cuando estos mecanismos disfuncionan o son sobrepasados, las bacterias pueden atravesar la pared intestinal vía linfáticos y entrar a los linfáticos regionales y a la circulación sanguínea, una condición conocida como translocación bacteriana²⁴.

La teoría de la translocación bacteriana en el intestino sugiere que pueden ocurrir cambios en la barrera gastrointestinal con situaciones de estrés como quemaduras, trauma, sepsis y shock. Esto permite una liberación continua y no controlada de bacterias, antígenos, o endotoxinas a la circulación sanguínea y a linfáticos, a lo que el paciente responde con la estimulación de mediadores inflamatorios, de la misma manera que un evento de sepsis²¹. Además, la translocación bacteriana, podría explicar porqué no se pueden identificar clínicamente o en autopsias focos sépticos en más del 30% de pacientes con DOM bacterémica que mueren con sepsis clínica¹⁰.

Hay un evento clínico inicial que afecta múltiples mecanismos homeostáticos normales; durante el choque o períodos de hipoperfusión tisular, la entrega de oxígeno al intestino está alterada, resultando en daño intestinal y aumento de la permeabilidad intestinal, que subsecuentemente produce que bacterias luminales y endotoxinas alcancen la circulación portal y sistémica donde activan macrófagos residentes y neutrófilos circulantes, además de activar múltiples cascadas de proteínas plasmáticas humorales.

Los productos de estos leucocitos activados y cascadas de proteínas pueden alterar la entrega de oxígeno por sus efectos sobre la microcirculación, además de potencializar la translocación continua de bacterias o sus productos desde el intestino incrementando el grado de permeabilidad intestinal.

1.2.4 Hipótesis del Segundo Golpe:

Describe el fenómeno biológico en donde un insulto inicial activa en el huésped un insulto secundario o subsecuentes con una respuesta del huésped magnificada.

Los pacientes con lesión menos severa desarrollan un estado menos intenso de SRIS pero son vulnerables a lesiones inflamatorias secundarias que amplifican el SRIS para precipitar SDOM.

El intestino es particularmente sensible a eventos de isquemia-reperfusión secundario a una agresión, la falla temprana de la función de barrera intestinal puede contribuir a este proceso amplificando la magnitud de la señal inflamatoria sistémica¹⁰.

Se han realizado grandes esfuerzos para la investigación de estos mecanismos mencionados y, tal vez, el papel del intestino en la patogénesis del SDOM sea uno de los más estudiados.

Hay evidencia experimental que sugiere al tracto gastrointestinal por sí mismo como fuente de endotoxemia sistémica o bacteriana en pacientes críticamente

enfermos; se ha hipotetizado que la enfermedad crítica inicial del paciente puede producir aumento de la permeabilidad de la mucosa intestinal con translocación bacteriana que eventualmente llevaría a bacteremia venosa portal, y la falla orgánica múltiple desencadenada por el insulto inicial puede ser perpetuada por este mecanismo¹⁰.

La lesión intestinal por isquemia y reperfusión se asocia a inflamación sistémica y lesión a órganos distantes como pulmón, hígado y riñones²⁵; en el ámbito pulmonar hay lesión aguda de la microvasculatura pulmonar que tiene las características estructurales y fisiopatológicas del Síndrome de Distres Respiratorio Agudo (SDRA); la lesión pulmonar se caracteriza por aumento de la permeabilidad microvascular, secuestro de neutrófilos dentro de los capilares alveolares, depleción de adenosina trifosfato de las células endoteliales y lesión aguda de las células endoteliales. Se ha demostrado la presencia de elastasa derivada de PMN's en lavados broncoalveolares de animales con lesión intestinal de isquemia y reperfusión²⁵ y PMN's son atrapados en el ámbito pulmonar después de la lesión intestinal generando oxidantes y proteasas.

De gran importancia es también, el conocimiento de las interacciones del eje hígado-intestino-pulmón. El hígado actúa procesando los mediadores inflamatorios a través de las células de Kupffer que representan el 80-90% de la población de macrófagos^{22,26}, tiene la habilidad de modular funciones de hepatocitos como es la síntesis de proteínas y filtra la sangre venosa de todo el tracto gastrointestinal removiendo y/o metabolizando las toxinas circulantes²². En una serie de estudios *in vivo e in vitro*¹⁰, se reporta una importante relación entre el estado de la función de la barrera intestinal, la función de las células de Kupffer, la respuesta hipermetabólica y la lesión de órganos distantes. Cuando ocurre daño de la mucosa del tracto gastrointestinal hay una alta liberación de bacterias entéricas o LPS que sobrepasa los mecanismos hepáticos de defensa y permite el escape de bacterias o LPS al peritoneo, hígado, bazo, y linfáticos mesentéricos²². La hiperactivación de macrófagos hepáticos puede llevar a la producción no regulada y activación de la compleja red inflamatoria consistente en PMN's activados, citoquinas, FNT- α , Interleucinas, eicosanoides, FAP y

productos de la vía de la ciclooxigenasa y lipooxigenasa²⁶. Debido a que el sistema reticuloendotelial hepático (células de Kupffer), juega un papel importante en el aclaramiento de bacterias o toxinas translocadas desde la circulación portal^{10,26}, una alteración de su actividad, puede potenciar los efectos sistémicos de la falla de la barrera intestinal permitiendo el paso de bacterias o endotoxinas a la circulación sistémica, donde alimentarían la respuesta séptica afectando órganos distantes como el pulmón. La endotoxemia portal altera la perfusión sinusoidal o la función celular y puede producir lesión pulmonar o lesión hepática autosostenida. La sobreproducción de endotoxina hepática produce aumento sostenido en las resistencias vasculares pulmonares, comprobándose una mayor respuesta vasoconstrictora a nivel de hígado y pulmón por su exposición directa a la endotoxina circulante durante la enfermedad crítica²⁶.

En numerosos reportes se ha implicado a la infección abdominal severa como causa de SDOM. Fry y cols²⁷, describieron la falla multiorgánica como la secuela clínica de infección abdominal residual con sobrevida fatal y de acuerdo a otros autores, se ha identificado al abdomen como una de las fuentes primarias de infección que conlleva a SDOM.

Los mecanismos que llevan a SDOM en la sepsis abdominal son multifactoriales y controversiales. En modelos animales de peritonitis estéril²⁸ y en pacientes con pancreatitis aguda, la DOM puede suceder con inflamación abdominal en ausencia de infección.

La DOM tiene importancia diagnóstica y pronóstica, la falla de un solo órgano puede ser la primera manifestación clínica de una infección abdominal que compromete la vida. Debido a que más sistemas y órganos pueden lesionarse y la probabilidad de muerte incrementará si la infección no es manejada exitosamente, es importante diagnosticar y tratar la fuente de infección lo más rápidamente posible. Un gran estudio en pacientes con peritonitis generalizada²⁹ encontró una mortalidad del 61% en pacientes con falla orgánica a pesar de la

intervención quirúrgica oportuna y una mortalidad del 88% cuando se retrasó la cirugía más de 24 horas.

Sobre la base de lo anteriormente descrito surge la importancia del diagnóstico temprano del SDOM en pacientes pediátricos críticamente enfermos y sobre cual sería la incidencia y mortalidad de este síndrome en pacientes pediátricos con sepsis abdominal.

Se han desarrollado un sinnúmero de sistemas de escala para medir la disfunción de órganos en el paciente críticamente enfermo. Recientemente Marshall^{4,5} introdujo la escala de disfunción orgánica múltiple, diseñada para evaluar las alteraciones en la función de seis sistemas: respiratorio, renal, hepático, sistema nervioso central, cardiovascular y hematológico.

En esta escala, dentro de cada sistema la variable de descripción elegida es la que mejor llena los criterios necesarios para determinar las alteraciones (sensibilidad y especificidad), además de graduar la severidad de la anormalidad por medio de un puntaje que para cada caso va de 0 (función normal), hasta 4 (marcada alteración de la función); cualquier sistema considerado con 0 en la escala estaba asociado a una mortalidad del 5% o menos, y la escala de 4 a una mortalidad del 50%^{4,5}. En términos generales, la escala tiene sensibilidad y especificidad superior al 95% y un valor predictivo positivo para riesgo de muerte 97.8%⁴

2. MATERIAL Y METODOS

2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

2.1.1 Problema General

En la población adulta, los pacientes con sepsis abdominal desarrollan con mayor frecuencia SDOM y la mortalidad secundaria al mismo es también mayor en comparación a las otras causas de sepsis. La fisiopatología de la sepsis abdominal está relacionada íntimamente a la mayoría de las teorías que explican el desarrollo de DOM, por lo tanto: ¿en el grupo de pacientes pediátricos con sepsis abdominal la frecuencia del SDOM tiene el mismo comportamiento que en los adultos con SDOM?

2.1.2 Problemas Específicos

1. ¿Los pacientes con sepsis abdominal desarrollan más frecuentemente SDOM?
2. Los pacientes con sepsis abdominal asociada a SDOM, ¿presentan mayor mortalidad que los pacientes con sepsis extraabdominal?
3. ¿Existe asociación entre el grado de disfunción multiorgánica y la mortalidad en los niños con sepsis abdominal y extraabdominal?

2.2 JUSTIFICACION

La letalidad secundaria a Disfunción Multiorgánica, es la principal causa de muertes tardías tanto en las UCI's de adultos como pediátricas. Hay múltiples evidencias clínicas y experimentales, que señalan a la sepsis abdominal y sus consecuencias como un elemento central del proceso fisiopatológico que ulteriormente finaliza en el desarrollo del DOM. En adultos, la sepsis abdominal se asocia a una mayor probabilidad de desarrollo de SDOM y muerte. Se desconoce si en la edad pediátrica dicha asociación, sepsis abdominal-SDOM-muerte, es más fuerte que en la sepsis no abdominal. Por tanto, es necesario determinar si esta probabilidad es real, pues estando en conocimiento de ello el abordaje terapéutico podría cambiar radicalmente.

2.3 HIPOTESIS GENERAL

La morbimortalidad asociada a SDOM es mayor en los pacientes pediátricos con sepsis abdominal que en los pacientes con sepsis no abdominal.

2.3.1 Hipótesis Específicas

1. Los pacientes con sepsis abdominal desarrollan con mayor frecuencia SDOM que los pacientes con sepsis extraabdominal.
2. La mortalidad de los niños con sepsis abdominal asociada a SDOM será mayor a la de los niños con sepsis no abdominal
3. A mayor disfunción multiorgánica, la mortalidad en niños con sepsis abdominal y no abdominal, será también mayor.

2.4 OBJETIVO GENERAL

Determinar la morbimortalidad asociada a SDOM en niños con sepsis abdominal y no abdominal.

2.4.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Demostrar que los niños con sepsis abdominal desarrollan más SDOM que los niños con sepsis extraabdominal.
2. Demostrar que la mortalidad secundaria a SDOM es mayor en los niños con sepsis abdominal que con sepsis no abdominal.
3. Demostrar que la mortalidad por SDOM en niños con sepsis abdominal y no abdominal, es directamente proporcional al grado de disfunción.

2.5 DISEÑO DEL ESTUDIO

Casos y controles.

2.6 CRITERIOS DE SELECCIÓN PARA LOS CASOS

2.6.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores a un mes de edad y menores de 16 años cumplidos.
- Ambos sexos.
- Diagnóstico de sepsis abdominal.
- Pacientes ingresados a las UCI's.
- Estancia mayor a 48 horas en las UCI's.

2.6.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes trasladados a otras unidades hospitalarias durante su estancia.

2.6.3 Criterios de eliminación:

- Datos incompletos en el expediente.

2.7 CRITERIOS DE SELECCIÓN PARA LOS CONTROLES

2.7.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de un mes de edad y menores de 16 años cumplidos.
- Ambos sexos.
- Diagnóstico de sepsis no abdominal.
- Pacientes ingresados a las UCI's.
- Estancia mayor a 48 horas en las UCI's.

2.7.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes que sean trasladados a otra unidad hospitalaria.

2.7.3 Criterios de eliminación:

- Datos incompletos en el expediente.

2.8 VARIABLES

2.8.1 Independientes

- Sepsis Abdominal
- Sepsis Extraabdominal

2.8.2 Dependientes

- Presencia de SDOM
- Severidad de la DOM
- Muerte
- Sobrevida

2.8.3 Confusoras

- Sexo
- Edad
- Estado Nutricio
- Patologías asociadas

2.9 OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

2.9.1 Independientes

1. Sepsis Abdominal: Definida por la presencia de sepsis, presencia de dos o más de los siguientes (ajustados a la edad): leucocitosis o leucopenia, fiebre o hipotermia, taquicardia, taquipnea, más foco infeccioso abdominal comprobado clínica, laboratorial o quirúrgicamente.
2. Sepsis extraabdominal: Igual que en caso anterior más un foco infeccioso comprobado clínica, laboratorial o quirúrgicamente, extraabdominal.

2.9.2 Dependientes

1. Presencia de SDOM: Definida por la presencia de dos o más órganos disfuncionales según la escala para DOM.
2. Severidad de la DOM: Definida por la mayor puntuación obtenida mediante la escala para DOM.
3. Muerte: Cese de las funciones vitales del individuo durante la estancia en las unidades de Terapia Intensiva.
4. Sobrevivida: Egreso del individuo con funciones vitales íntegras a otra sala o a su domicilio.

2.9.3 Confusoras

1. Sexo: Aspecto de genitales externos, femenino o masculino.
2. Edad: Cantidad en meses cumplidos desde el nacimiento hasta su ingreso a las salas de Terapia Intensiva.
3. Estado Nutricio: Se dividió en cuatro categorías de acuerdo a la escala de Gómez, eutrófico, Desnutrido Grado I déficit ponderal de 15 a 24%, Desnutrido Grado II déficit ponderal del 25% y Desnutrido Grado III déficit ponderal superior al 40%.
4. Patologías asociadas: Presencia de enfermedades asociadas aparte de la sepsis abdominal o extraabdominal.

2.10 DESCRIPCION DEL ESTUDIO

Se estudiaron pacientes ingresados en el Hospital Infantil de México "Dr. Federico Gómez" de la Secretaría de Salud, el cual es un hospital del tercer nivel de atención médica que recibe pacientes de toda la república Mexicana. La muestra del estudio se obtuvo colectando a todos los pacientes egresados durante el período de estudio desde Enero 1995 hasta Febrero 1998, con diagnóstico de Sepsis.

Sólo fueron revisados los expedientes de los pacientes que ingresaron a las terapias intensivas médica y quirúrgica; los pacientes con el diagnóstico de sepsis abdominal fueron asignados al grupo de casos y los de sepsis extraabdominal fueron asignados al grupo de controles, colectándose los siguientes datos: número de registro, edad en meses, sexo, estado nutricional, enfermedad de base, tipo de egreso, puntuación de la escala de DOM aplicada a las 48 horas de estancia y riesgo de mortalidad según la puntuación obtenida, causa de muerte y patologías asociadas.

2.11 ANALISIS ESTADISTICO

El análisis estadístico se realizó con los programas de cómputo Epi Info versión 6.2 (Centers for Disease Control and Prevention, U.S.A., 1994) y PRIMER for Biostatistics (Mc Graw Hill, Inc., USA 1992). Se realizaron medidas de tendencia central y dispersión para todas las variables. El riesgo para las variables dependientes fue medido por medio de OR, e intervalos de confianza. La significación estadística se probó con las pruebas de Mantel y Hanzel y Exacta de Fisher, según fuera el caso. Se realizó la prueba de R de Sperman para buscar correlación entre la edad, severidad del DOM y el desenlace final (vida o muerte).

2.12 CONSIDERACIONES ETICAS

A pesar de que solamente se realizaron observaciones en los expedientes clínicos y de hecho los pacientes no están sometidos a ningún riesgo físico, los autores decidieron mantener la confidencialidad de la información obtenida, no considerando necesario, por tanto, obtener consentimiento informado de los padres o tutores.

3. RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de 345 pacientes que ingresaron al Hospital Infantil de México con diagnóstico de sepsis en el período comprendido entre Enero de 1995 y Febrero de 1998, obteniéndose un total de 148 pacientes que ingresaron a las salas de Terapia Intensiva Médica y Quirúrgica; de éstos, 28 fueron excluidos por faltar datos en los expedientes respectivos, sin embargo, fueron tomados en cuenta para el cálculo de incidencias. Un total de 120 pacientes fueron incluidos en el estudio; 40 pacientes cumplieron los criterios para los casos (sepsis abdominal) y 80 pacientes los criterios para los controles (sepsis extraabdominal). La incidencia acumulada para los tres años de estudio del presente trabajo fue de 165 nuevos casos por 1000 ingresos, para el diagnóstico de sepsis en general, 59 nuevos casos por 1000 ingresos para sepsis abdominal y 106 nuevos casos por 1000 ingresos para sepsis extraabdominal.

En el grupo de casos se observó predominio del sexo masculino con 24 pacientes (60%), y 16 pacientes del sexo femenino (40%)(figura 1). En cuanto a la edad se encontró una mediana de 10.5 meses con un recorrido de 1 a 192 meses. En este grupo se encontró una mortalidad general de 47.5% (tabla 1); la causa de muerte más frecuentemente encontrada fue el choque séptico con 14 casos (73.6%) seguida de insuficiencia hepática, 3 casos (15.7%), coagulación intravascular 1 caso (5.2%) y síndrome de hipertensión intracraneana 1 caso (5.2%)(tabla 2). Solo 5 de los casos presentaron algún grado de desnutrición, 2 de ellos con desnutrición Grado II (5%), y 3 pacientes desnutrición Grado III (7.5%). En cuanto al tipo de sepsis abdominal, predominó la sepsis abdominal primaria, 29 pacientes (72.5%) y 11 pacientes presentaron sepsis abdominal secundaria (27.5%).

En todos los casos se observó SDOM con disfunción de dos o más órganos (100%) y la mayoría de los pacientes presentaron disfunción en más de 4 órganos (67.5%) (ver tabla 3).

En este grupo, el órgano que con mayor frecuencia disfuncionó fue el pulmón, con algún grado de falla en 39 pacientes (97.5%); le siguieron en frecuencia el hematológico en 34 pacientes (85%), el hígado en 32 pacientes (80%), el aparato cardiovascular en 29 pacientes (72.5%) y la disfunción renal solo se observó en 13 pacientes (32.5%). El sistema que presentó menor frecuencia de falla fue el neurológico con 8 pacientes (20%) (ver figura 2). Las principales patologías asociadas con las que cursaron los casos fueron oncológicas en 9 pacientes (22.5%); de éstos pacientes, 6 fallecieron en comparación a 13 de los que no tenían patología asociada (OR = 2.77; IC 95% 0.48-17.56, p NS Prueba exacta de Fisher) (tabla 4). A las 48 horas el puntaje de la escala de SDOM fue de 8.46 ± 3.37 (promedio \pm DS).

En el grupo de los controles predominó el sexo masculino con 49 pacientes (61.3%) y 31 (38.8%)(figura 3) de sexo femenino, con una mediana para la edad de 23.5 meses, recorrido 1 a 198 meses. La mortalidad en este grupo fue de 36.3% y las causas de muerte más frecuentes fueron, en orden decreciente, choque séptico 12 casos (41.3%), coagulación intravascular 8 casos (27.5%), síndrome de dificultad respiratoria aguda 3 casos (10.3%), 3 casos de choque cardiogénico (10.3%) y 3 casos de hipertensión endocraneana (10.3%)(tabla 2). Seis pacientes (7.5%) presentaron desnutrición Grado II y 5 Grado III (6.25%).

Se observó SDOM en 69 pacientes (86%) con falla de dos o más órganos; solo un tercio (33%) de los controles presentaron disfunción de 4 o más órganos (tabla 3). El órgano que presentó la mayor frecuencia de disfunción fue el pulmón en el 93.7% de los pacientes seguido del hematológico con 65% de los pacientes, cardiovascular en 50%, hepática en 36%, renal 21.2% y el SNC con 20% (figura 2).

La patología asociada más frecuentemente fue la oncológica, en 26 pacientes (32.5%) y 14 con cardiopatías congénitas (11.3%); de los pacientes con patología oncológica asociada, 10 fallecieron en comparación a 19 de los que no tenían patología asociada (ver tabla 5) (OR = 1.26; IC 95% 0.48-3.73, p = 0.64, Mantel y

Hanzel) (tabla 5). A las 48 Hr se obtuvo una puntuación de la escala de SDOM de 6.22 ± 3.37 (promedio \pm DS).

No se encontró diferencia estadística entre ambos grupos en cuanto a la distribución de sexos y edades. Tampoco se encontró diferencia en la mortalidad general entre ambos grupos [(p = 0.326) comparación de 2 proporciones, poder de la prueba 0.834], sin embargo, con este respecto, vale la pena señalar que el riesgo relativo para el grupo de casos fue de 1.59, lo cual, en teoría, les confiere un riesgo mayor de mortalidad. En cuanto al desarrollo de SDOM (presencia de 2 o más órganos disfuncionales) entre los casos y controles, se encontró un OR 7.0, p = 0.02 (prueba exacta de Fisher) (tabla 6). Se encontró una relación significativa entre la mortalidad y el número de órganos disfuncionales (tabla 7), con un OR 7.93, IC 95% de 1.35-60.4, p = 0.007 (prueba de Mantel y Hanzel).

En ambos grupos, la disfunción orgánica individual que más se asoció a mortalidad fue la hematológica, en el grupo de casos con OR de 7.29, IC 95% 1.44-40.5, p = 0.004 (prueba de Mantel y Hanzel) (tabla 8) y en el grupo de controles se presentó con OR de 3.29, IC 95% de 1.05-10.53, p = 0.02 (prueba de Mantel y Hanzel). (tabla 9)

Se observó relación en ambos grupos entre la mortalidad y el porcentaje pronosticado de mortalidad según el instrumento de DOM (tablas 10 y 11) (casos, p = 0.003 y controles, p = 0.002, prueba exacta de Fisher).

4. DISCUSION

Diversos estudios realizados a mediados de la década pasada comprobaron que el comportamiento del SDOM en niños es diferente al observado en adultos, además de que la incidencia es relativamente mayor. Por ejemplo, el grupo de Wilkinson⁶ reportó una incidencia aproximada de 27% y una mortalidad general de 54%. Algunos estudios³⁰, en población adulta, han podido establecer que la sepsis es un factor determinante para el desarrollo de DOM, demostrando mayor incidencia del síndrome en presencia de esta. Sin embargo, en niños⁷, no se ha podido establecer con claridad esa relación. Más todavía, reportes³¹ en adultos con sepsis abdominal, han demostrado incidencia de SDOM tan altas como 100% cifra muy elevada cuando se le compara con la incidencia aceptada (14-15%) en población no seleccionada^{7,30}. Esto sugiere que existen subgrupos de pacientes, cuyo padecimiento los expone a un riesgo mayor para desarrollar el síndrome³²⁻³⁴.

El propósito del presente estudio fue evaluar el efecto de la sepsis en general sobre el desarrollo de SDOM y, en particular, determinar si la presencia de sepsis abdominal los expone a un riesgo mayor para el desarrollo del síndrome.

Ambos grupos de pacientes, sepsis abdominal y sepsis no abdominal, resultaron con incidencia de SDOM muy superior a las reportadas por otros autores, 100 y 86%, respectivamente. La diferencia entre ambos grupos resultó significativa ($p = 0.031$, comparación de 2 proporciones) y le confiere al grupo de sepsis abdominal un riesgo mayor, clínicamente significativo, para desarrollar el síndrome (OR 7.0, IC 95% 0.89-149, $p = 0.02$, prueba de Fisher). Es de llamar la atención de que en ambas comparaciones se obtuvo significancia estadística, misma que no fue corroborada por los intervalos de confianza. Esta situación está, posiblemente, influenciada por el tamaño de la muestra. Sin embargo, como ya se mencionó anteriormente, el valor de OR es de suma importancia clínica, pues resulta muy orientador hacia la mayor morbilidad ocasionada por la sepsis abdominal.

La escala de SDOM también estableció una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.001$, t de student) entre ambos grupos con base al puntaje

obtenido a las 48 Hr de evolución de los pacientes. Esta escala⁴, evalúa la severidad de la afectación de cada órgano en particular y su puntaje total refleja claramente la gravedad de la afectación sistémica^{4,5}; aunque no se demostró diferencia estadística entre la mortalidad de ambos grupos, la escala corrobora la apreciación anterior de que los niños con sepsis abdominal se encuentran más severamente enfermos y el OR les confiere un riesgo mayor de morir, 1.59, en comparación a los controles. Nuevamente, la importancia clínica resulta relevante, pues este grupo de pacientes indudablemente serán tributarios de un soporte terapéutico mayor. Además, nuestras observaciones corroboran apreciaciones anteriores, hechas en adultos, en las cuales los pacientes con sepsis abdominal desarrollan el síndrome de disfunción multiorgánica más frecuentemente y más grave también. Esta relación puede tener fundamento en la estrecha relación que guardan, como se ha demostrado, la disfunción intestinal y hepática, vía la translocación bacteriana y sobresaturación de los mecanismos detoxificadores del hígado, con la lesión progresiva y a distancia de otros órganos, principalmente el pulmón.

Por otra parte, una proporción importante de cada uno de los grupos estudiados presentó patologías asociadas, destacando el 22.5% de los casos que presentaron malignidades como enfermedad de base. Esta situación merece comentario aparte. La experiencia internacional con este subtipo de enfermos ha sido sumamente decepcionante; en nuestro medio⁸ y en el ámbito mundial³⁵, se acepta que la mortalidad en este grupo de pacientes va de 50 a 89%, sobre todo si el aparato respiratorio está involucrado en el síndrome. En nuestro estudio, este subgrupo de pacientes tuvo una mortalidad del 66.6% contra la mortalidad general del grupo de 47.5% (OR 2.77, IC 95% 0.48-17.56, p = 0.17, Fisher). Nuevamente, este resultado parece estar afectado por el tamaño de la muestra. La significancia clínica revelada por el valor de OR es de considerarse.

Los estudios en adultos³²⁻³⁴, han demostrado claramente que los enfermos con más de 65 años de edad tienen un riesgo de mortalidad superior al promedio en sujetos más jóvenes. Es posible que dicha situación se asocie a una reserva orgánica menor y a comorbilidades propias de la edad. En pediatría³⁵, no se ha

reportado, a la fecha, ninguna asociación entre la edad de los pacientes y un riesgo mayor de muerte. Nosotros tratamos de encontrar una relación entre la edad, la probabilidad de muerte y la severidad de la disfunción. No encontramos ninguna relación entre estas variables, ni en el grupo de casos ni en los controles (r de Sperman = 0.48 y 0.49, respectivamente).

La incidencia de disfunción y severidad de la misma para cada órgano varió entre los grupos de casos y controles; por ejemplo la disfunción hepática y cardiovascular mostraron una tendencia clara a ser mayor en los casos que en los controles, y estuvieron asociadas a un riesgo mayor de mortalidad (OR 1.83 y 2.31, respectivamente, $p = \text{NS}$); sin embargo, nuevamente los intervalos de confianza fueron afectados por el tamaño de la muestra. El sistema hematológico se encontró entre los principales órganos que disfuncionaron en ambos grupos de pacientes, sin embargo, los casos presentaron, nuevamente, mayor mortalidad asociada, con OR 2.43 (IC 95% 0.64-9.54, $p=0.14$). Esto pareciera correlacionar con la presencia de pacientes con malignidades, sin embargo, la literatura refiere que en este grupo de pacientes, el órgano que condiciona un riesgo mayor para morir es el aparato respiratorio, situación que no fue el caso en nuestro estudio.

Finalmente, en ambos grupos, la escala de DOM identificó adecuadamente los pacientes con riesgo de morir ($p = 0.002$ y 0.003 , respectivamente, X^2) y la muerte se relacionó estadísticamente al número de órganos disfuncionantes en ambos grupos, (Casos OR = 7.73, IC 95% 1.2-63.3, $p = 0.01$ Mantel y Hanzel; Controles OR = 4.39, IC 95% 1.44-13.65, $p = 0.003$, Mantel y Hanzel). Esta relación, número de órganos afectados-muerte, ha sido descrita en prácticamente todos los estudios hechos en adultos y niños, lo cual reviste gran importancia en virtud de que la falla de los órganos se da de manera secuencial y progresiva, dando tiempo, al menos en forma teórica, a una intervención terapéutica eficaz que restablezca la homeostasis en los diferentes aparatos y sistemas de la economía humana.

5. CONCLUSIONES

1. En niños críticamente enfermos con el diagnóstico de sepsis, la incidencia de Disfunción Multiorgánica, es mayor a la reportada en adultos y niños, en población no seleccionada.
2. La incidencia y la severidad del síndrome en niños con Sepsis Abdominal son mayores a las de los niños con Sepsis Extraabdominal.
3. No parece haber diferencia en la mortalidad secundaria al síndrome entre ambos grupos.
4. No existe ninguna relación entre edad, sexo, estado nutricional y la morbimortalidad ocasionada por el síndrome.

6. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Parrillo JE, et al. Septic Shock In Humans. Advances In The Understanding Of Pathogenesis, Cardiovascular Dysfunction, and Therapy. *Ann Inter Med* 1990; 113,3:227-242
- 2.- Bone Roger C. The Pathogenesis of Sepsis. *Ann Inter Med* 1991;115:457-469
- 3.- ACCP/SCCM Consensus Conference: Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovatives Therapies in Sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644-1655
- 4.- Mashall John C, Cook D. el al. Multiple Organ Dysfunction Score. A Reliable Descriptor of a Complex Clinical Outcome. *Crit Care Med* 1995; 23,10: 1638-1652
- 5.- Marshall JC: Criteria for the Description of Organ Dysfunction in Sepsis and SIRS. In.: Sepsis and Multiorgan Failure. Eds. Fein AM, Abraham EM, Balk RA, et al. Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, Maryland. U.S.A. 1997 pp 286-296
- 6.- Wilkinson J, Pollack Murray et al. Mortality Associated with Multiple Organ System Failure and Sepsis in Pediatric Intensive Care Unit. *J Pediatr* 1987; 111, 3: 324-328.
- 7.- Wilkinson JD, Pollack MM, Ruttimann UE, et al. Outcome of Pediatric Patients with Multiple Organ System Failure. *Crit Care Med* 1986; 14,4:271-274
- 8.- Lozano L I y Olivar L V. Mortalidad asociada a FOM en pediatría. Tesis Recepcional. Hospital Infantil de México "Dr. Federico Gómez", SSA. México, D.F. 1998
- 9.- Véliz PR y García GE. Síndrome de Disfuncion Orgánica Múltiple. En: Terapia Intensiva. Temas de Pediatría. Eds. Véliz PR, Ed. McGraw-Hill Interamericana. México, D.F. 1998 pp 149-188
- 10.- Deitch EA: Multiple Organ Failure: Pathophysiology and Potential Future Therapy. *Ann Surg* 1992; 216: 117-134.
- 11.- Rangel MF, Pittet D, Cositigan M. et al. The Natural History of The Systemic Inflammatory Response Syndrome (SRIS): A prospective study. *JAMA* 1995; 273: 117-123.
- 12.- Jafari H, Mc Cracken G. Sepsis and Septic Shock: A Review for Clinicians. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:739-749.

- 13.- Natanson C., Eichenholz P., Danner R, et al. Endotoxin and TNF Challenges in Dogs Simulate the Cardiovascular Profile of Human Septic Shock. **J Exp Med** 1989;169:823-832.
- 14.- Breslow M. Hemodynamics Changes in Sepsis: Pathophysiology and Treatment. **State of the Art**,1993;14:299-320.
- 15.- Bohnen J M.: Abdominal Sepsis. In. Sepsis and Multiorgan Failure. Eds. Fein A M, Abraham E M, Balk R A, et al. Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, Maryland. U.S.A. 1997. pp 431-440
- 16.- Cobb JP, Danner RL. Nitric Oxide and Septic Shock. **JAMA** 1996; 275,:1192-1196.
- 17.- Landin L, Lorente JA, Renes E, et al. Inhibition of Nitric Oxide Synthesis Improves Vascular Reactivity in Sepsis. **Chest** 1994; 106:250-256
- 18.- Goris RJA, Boekhorst TPA, Nuytinek JKS et al. Multiple Organ Failure. Generalized Autodestructive Inflammation? **Arch Surg** 1985;120:1109-1115
- 19.- Border JR. Hypothesis: Sepsis, Multiple Organ Failure, and the Macrophage. **Arch Surg** 1988; 123: 285-286
- 20.- Cain SM, Curtis SE. Experimental Models of Pathologic-Oxygen Supply Dependency. **Crit Care Med** 1991; 19: 603-612
- 21.- Moore F A, Moore EE. Evolving Concepts in the Pathogenesis of Postinjury Multiple Organ Failure. **Surg Clin of North Am** 1995;75:257-277
- 22.- Crouser E D, Dorinsky P M. Gastrointestinal Tract Dysfunction in Critical Illness: Pathophysiology and Interaction with Acute Lung Injury in Adult Respiratory Distress Syndrome/Multiple Organ Dysfunction Syndrome. **New Horizons** 1994; 2,4:476-486
- 23.- Meakins JL, Mashall JC. The Gastrointestinal Tract: The "Motor" of MOF. **Arch Surg** 1986;121:197-201
- 24.- Beal AL, Cerra FB. Multiple Organ Failure Syndrome in the 1990s. **JAMA** 1994; 271,3:226-233
- 25.- Turnage RH, Guice KS, Oldham KT. Pulmonary Microvascular Injury Following Intestinal Reperfusion. **New Horizons** 1994;2,4: 463-475
- 26.- Matuschak GM. Liver-Lung Interactions in Critical Illness. **New Horizons** 1994; 2,4:488-50
- 27.- Fry DE, Pearlstein L, Fulton RL, et al. Multiple System Organ Failure. The Role of Uncontrolled Infection. **Arch Surg** 1980;115:136-140

- 28.- Goris RJA, Boekholtz WKF, van Bebber IPT, et al. Multiple Organ Failure and Sepsis Without Bacteria. An Experimental Model. *Arch Surg* 1986;124:897-901
- 29.- Bohnen J, Boulanger M, Meakins JL, et al. Prognosis in Generalized Peritonitis. Relation to Cause and Risk Factors. *Arch Surg* 1983;118:285-290
- 30.- Pine R W, Wertz MJ, Lennard SE, et al. Determinants of Organ Malfunction or Death in Patients with Intraabdominal Sepsis. *Arch Surg* 1988;118:242-249
- 31.- Goris RJA, te Boekhorst TP, Nuytinck JK, et al. Multiple organ failure: generalized autodestructive inflammation? *Arch Surg* 1985;120:1109-1113
- 32.- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. Prognosis in acute organ-system failure. *Ann Surg* 1985;202:685-692
- 33.- Moore FA, Sauaia A, Moore EE, et al. Postinjury multiple organ failure: A bimodal phenomenon. *J Trauma* 1996;40:501-507
- 34.- Zimmerman JE, Knaus WA, Wagner DP, et al. A comparison of risks and outcomes for patients with organ system failure: 1982-1990 *Crit Care Med* 1996;24:1633-1641
- 35.- Steinhorn D M, Cerra F B.: Multiple Organ Dysfunction Syndrome. In. Pediatric Critical Care. 2nd Edition. Eds. Furhman BP, Zimmerman JJ Ed. Mosby-Yearbook. St Louis, Miss., U.S.A. 1998 pp 955-965

Anexos

Tabla 1
Relación Egreso / Tipo de Sepsis

EGRESO	SEPSIS ABDOMINAL (N°/%)	SEPSIS EXTRA ABDOMINAL (N°/%)	TOTALES (N°/%)
DEFUNCION*	19 (47.5)	29 (36.2)	48 (40)
MEJORIA	21 (52.5)	51 (63.7)	72 (60)
TOTAL	40	80	120

*OR = 1.59 IC 95% = 0.68 - 3.72 p = 0.23 (Mantel y Hanzel)

Tabla 2
Causas de Muerte más Frecuentes

CAUSA	CASOS %	CONTROLES %
Choque Séptico	73.6	41.3
CID	5.2	27.5
Choque Cardiogénico	0	10.3
SDR	0	10.3
Insuficiencia hepática	15.7	0
Sx de Ht Endocraneana	5.2	10.3

Tabla 3

Nº de Organos Disfuncionales en Casos y Controles

Nº DE ORGANOS	CASOS Nº (%)	CONTROLES Nº (%)
1	0	11 (13.8)
2	4 (10)	22 (27.5)
3	8 (20)	22 (27.5)
4	19 (47.5)	20 (25)
5	8 (20)	2 (2.5)
6	1(2.5)	3 (3.8)

Tabla 4

Relación Egreso / Patología Oncológica Asociada Casos

EGRESO	PATOLOGÍA ONCOLÓGICA		TOTALES N°
	SÍ	NO	
Defunción*	6	13	19
Mejoría	3	18	21
TOTAL	9	31	40

*OR = 2.77 IC 95% 0.48 - 17.56 p = 0.17 (Fisher)

Tabla 5

Relación Egreso / Patología Oncológica Asociada Controles

EGRESO	PATOLOGÍA ONCOLÓGICA		TOTALES N°
	sí	NO	
Defunción*	10	19	29
Mejoría	15	36	51
TOTAL	25	55	80

*OR = 1.26 IC 95% 0.43 - 3.73 p = 0.64 (Mantel y Hanzel)

Tabla 6
Desarrollo de DOM Casos y controles

SDOM	CASOS	CONTROLES	TOTALES
sí	40	69	109
No	0	11	11
TOTAL	40	80	120

*OR = 7.0 IC 95% 0.89 - 149 p = 0.02 (Fisher)

Tabla 7
Relación Mortalidad / Nº de Órganos Disfuncionales
Casos y Controles

Nº DE ORGANOS	CASOS	CONTROLES	TOTALES
≥ 4	17	15	32
≤ 3	2	14	16
TOTAL	19	29	48

*OR = 7.93 IC 95% 1.35 - 60.4 p = 0.007 (Mantel y Hanzel)

Tabla 8

Relación mortalidad / Disfunción Hematológica Casos

ESCALA DOM	DEFUNCION	MEJORIA	TOTALES
3 - 4	12	4	16
0 - 2	7	17	24
TOTAL	19	21	40

*OR = 7.29 IC 95% 1.44 - 40.5 p = 0.004 (Fisher)

Tabla 9

Relación mortalidad / Disfunción Hematológica Controles

ESCALA DOM	DEFUNCION	MEJORIA	TOTALES
3 - 4	12	9	21
0 - 2	17	42	59
TOTAL	29	51	80

*OR = 3.29 IC 95% 1.05 - 10.53 p = 0.02 (Mantel y Hanzel)

Tabla 10
Relación Mortalidad / Riesgo de Morir Casos

EGRESO	RIESGO DE MORIR			TOTALES N°
	< 25 %	25%	50%	
Defunción*	6	8	5	19
Mejoría	17	4	0	21
TOTAL	23	12	5	40

p = 0.003 (Fisher)

Tabla 11
Relación Mortalidad / Riesgo de Morir Controles

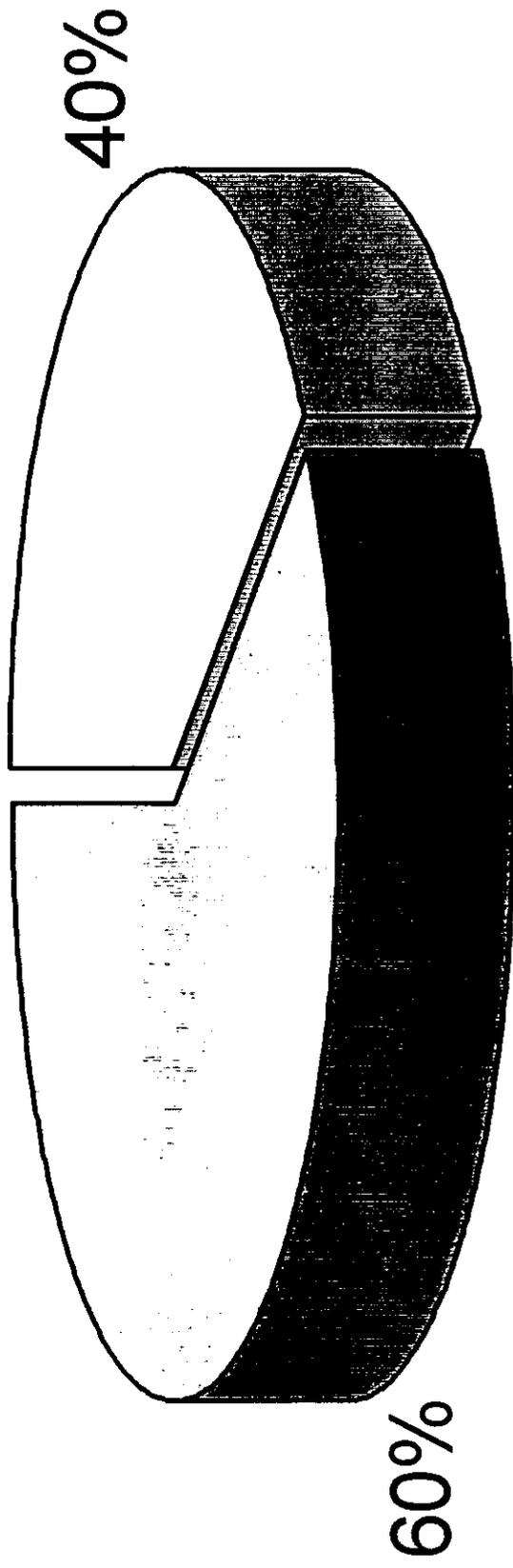
EGRESO	RIESGO DE MORIR			TOTALES N°
	< 25 %	25%	50%	
Defunción*	15	12	2	29
Mejoría	44	5	2	51
TOTAL	59	17	4	80

p = 0.002 (Fisher)

FIGURA 1

DISTRIBUCION POR SEXO

Casos



□ FEM □ MAS

FIGURA 2

Incidencia de Disfunción por Organos

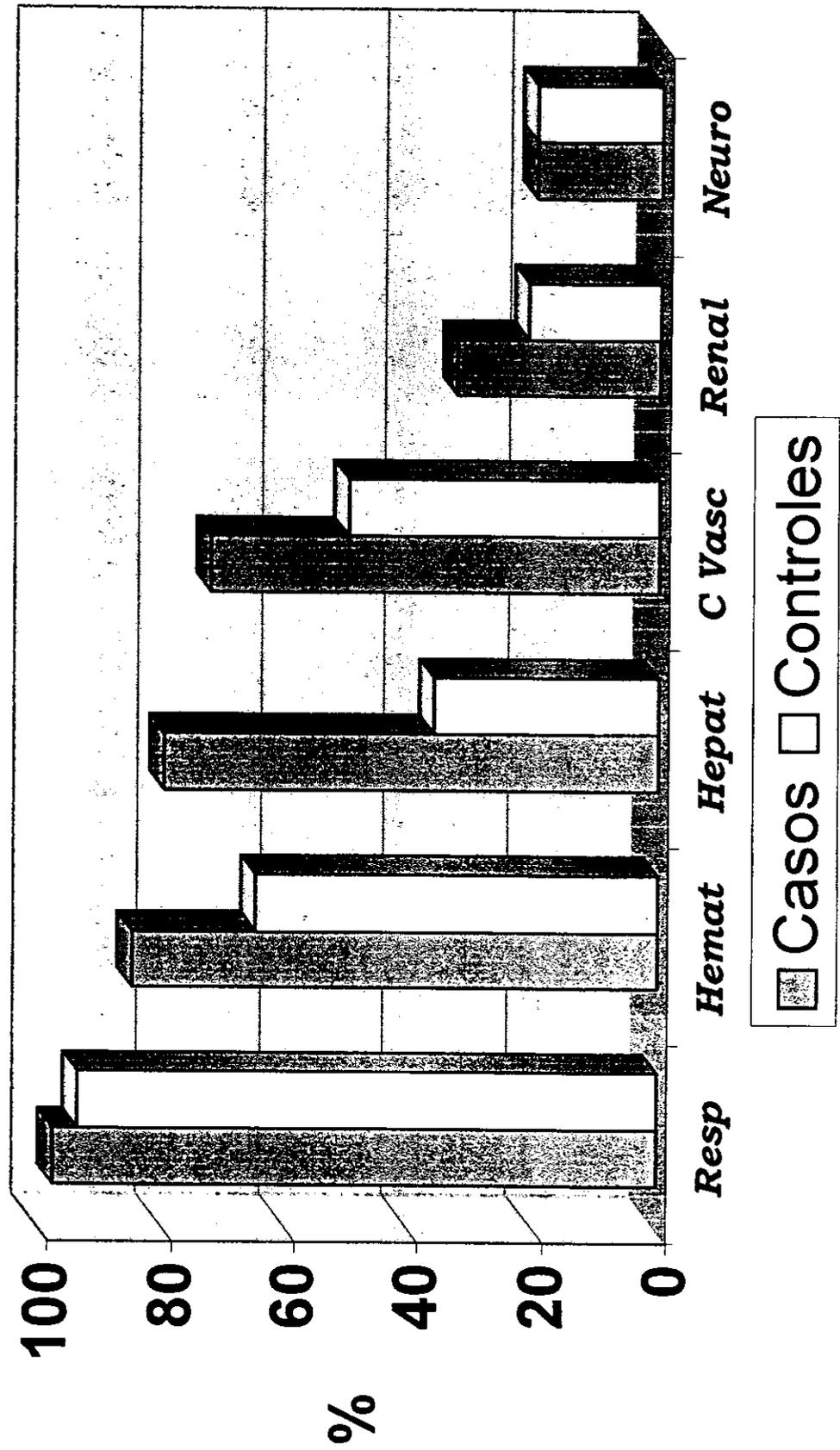


FIGURA 3

**DISTRIBUCION POR SEXO
CONTROLES**

