

11237

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

740

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

CHOQUE SEPTICO

291383

TRABAJO MONOGRAFICO QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA MEDICA

PRESENTA :

DRA. ROCIO MONTIEL CORONADO

ASESOR : DRA LAURA LAUE NOGUERA MA UTIP

OCTUBRE DEL 2001



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.




DR. LUIS PADILLA SANCHEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN


DR. MIGUEL ANGEL PEZZOTI Y RENTERIA
TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA.


DRA. LAURA LAUE NOGUERA
ASESOR DE TESIS


DRA. ROCIO MONTIEL CORONADO
AUTOR

INTRODUCCION

El estado de choque está caracterizado por insuficiencia aguda del sistema circulatorio, lo que conlleva a que el suministro de sangre sea insuficiente para proporcionar la oxigenación y nutrición requerida por los tejidos. Cuando la insuficiencia circulatoria es consecuencia de una cascada de fenómenos metabólicos y hemodinámicos derivados de la presencia de microorganismos o sus productos en la circulación sanguínea se habla de choque séptico, el cual activa mecanismos humorales e inmunitarios del huésped (1).

El síndrome clínico de choque séptico es relativamente nuevo en los anales de medicina, a pesar de que en 1899 Brill y Libman describieron un caso de choque séptico por bacilo piocianico que causó la muerte a un joven con sepsis por estafilococo. Jacob en 1909 y Felty y Defer en 1924, describieron desde entonces la mortalidad creciente de la sepsis por gérmenes gramnegativos. Fue hasta 1951 que Eaisbren describe un estado parecido al choque en 15 enfermos con infección grave y se inician los estudios clínicos experimentales (2,3).

En 1987 se definió y utilizó por primera vez el término de síndrome séptico, el cual fue adaptado para niños por Mc Cracken y cols; este término no toma en cuenta la fisiopatología de la respuesta sistémica. En 1991 se reúnen el Colegio Americano de Medicina de Tórax y la Sociedad de Medicina Crítica realizando un consenso para aclarar la confusión en los términos de bacteremia, septicemia, sépsis, síndrome séptico y choque séptico, agregando dos nuevas definiciones: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y síndrome de falla orgánica múltiple; los cuales fueron publicados en 1992 (3,4). Estas definiciones se muestran en el cuadro 1. En 1997 Roger C. Bone propone dos nuevos conceptos: el de síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria (CARs) y el síndrome de respuesta antagonista mixta (MARS) (5) cuadro 2.

El estado de choque séptico constituye un síndrome complejo que ha provocado gran inquietud entre los médicos por establecer un tratamiento eficaz. Es de vital importancia el diagnóstico temprano y oportuno de los pacientes con sepsis y con el riesgo potencial de desarrollar choque séptico, dado que un retraso en el tratamiento ocasiona un mayor deterioro orgánico. Con pronóstico, muchas veces fatal, lo que implica el empleo de recursos materiales y humanos con un alto costo.

EPIDEMIOLOGIA

Cada año se estima que ocurren de 70,000 a 300,000 casos de sepsis en los Estados Unidos. La incidencia actual del choque séptico en los Estados Unidos es de aproximadamente 200,000 casos, de los cuales 100 mil son mortales.

En 1987 se reportó en México que la sepsis grave ocupó el décimo tercer lugar como causa de muerte, con una mortalidad asociada del 20 al 50%. En la actualidad la incidencia de sepsis va en incremento y de acuerdo al Centro para la Prevención y el Control de las Enfermedades, representa la tercera causa de muerte por proceso infeccioso (3). De los pacientes que desarrollan sepsis por bacterias gramnegativas, se estima que entre 20 y 50% evolucionan hacia choque séptico.

En el Hospital Infantil de México "Federico Gómez", se reportaron 104 ingresos entre los meses de abril y julio de 1992, de los cuales 35 presentaron choque como diagnóstico de ingreso y de estos 21 correspondieron a choque séptico, con una mortalidad del 48%, siendo la principal causa de muerte en la unidad de terapia intensiva pediátrica (2).

En 1995 hubo 12 casos reportados como choque séptico en la unidad de terapia intensiva del Hospital General La Villa, los cuales contaban con antecedentes de cirugía abdominal, torácica o traumatismo grave. De los 12 pacientes, siete fallecieron (59%), y cinco egresaron por presentar mejoría clínica (41%) (6).

En la Unidad de terapia intensiva pediátrica del Hospital General Centro Médico de La Raza se reporta que un 15 a 20% de los ingresos son debidos a choque séptico (7).

La causa de la incidencia creciente de la sepsis, en especial por gérmenes gramnegativos, obedece a dos causas: la primera es la prolongación de la vida de pacientes con enfermedades degenerativas, neoplásicas y metabólicas en función de la optimización de su tratamiento; la segunda se refiere al uso irracional de medidas que favorecen los procesos infecciosos, como el empleo de antibióticos de amplio espectro, dispositivos venosos centrales, cateterismo vesical, así como la utilización de fármacos inmunosupresores y antineoplásicos (6,7). En el cuadro 3 se enumeran los factores de riesgo para sepsis y choque séptico.

ETIOLOGIA

El choque séptico es un estado fisiopatológico que puede ser inducido por bacterias, rickettsias, virus u hongos, o sus productos biológicos (8).

Estudios recientes han reportado que un 40% de las infecciones graves son causadas por gérmenes gramnegativos, entre las cuales se mencionan principalmente *Escherichia Coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter-serratia*, y *Pseudomonas aeruginosas*. Otro 40% de las infecciones son ocasionadas por gérmenes grampositivos, siendo más frecuentemente encontrado *Staphylococcus aureus* y estreptococos. El otro 20% corresponde a microorganismos como virus (dengue, herpes, varicela, adenovirus, influenza), rickettsias (tifo, fiebre manchada de las montañas rocallosas), Clamidias, protozoarios (paludismo) y hongos (especies de *Candida*, *Aspergillus*, *Mucor*, etc.) (8,9).

Los microorganismos causales de choque séptico en el niño varían con la edad, el grado de función inmunitaria del huésped, la zona geográfica, y las características propias de un hospital a otro. Los bacilos gramnegativos constituyen la primera causa de infecciones asociadas con choque séptico (3). En el cuadro 4 se presentan los agentes patógenos que con mayor frecuencia causan sepsis y choque séptico de acuerdo al grupo etario.

Los polisacáridos de las bacterias gramnegativas son moléculas complejas que consisten en una cadena de polisacáridos antígeno "O" ligada a una cadena de fosfolípido llamada lípido A (10,11). Una infección por bacterias gramnegativas no sólo es ocasionada por polisacáridos de la membrana, sino por la exposición de endotoxinas libres en la membrana bacteriana liberados durante el crecimiento y replicación bacterianos.

FISIOPATOLOGIA

Las alteraciones fisiopatológicas que constituyen el complejo sepsis-choque séptico son inducidas por microorganismos en el sistema circulatorio o por sus productos tóxicos, que son liberados a partir del sitio de infección localizada.

Se ha encontrado que los gérmenes gramnegativos pueden causar choque séptico mediado por lipopolisacáridos; mientras que los gérmenes grampositivos desencadenan SRIS ó choque séptico por dos mecanismos: el primero por secreción de una toxina (superantígeno, estreptolisina O, toxina de *S. aureus.*) y el segundo a través de los componentes de la pared celular; ya que se sugiere que la pared celular de las bacterias grampositivas tiene una estructura similar al lípido A. (11)

La endotoxina o lipopolisacárido (LPS) de las bacterias gramnegativas representa el factor desencadenante de choque séptico mejor estudiado. Cuando el lipopolisacárido entra en la circulación sanguínea, es captado por varias proteínas circulantes, entre ellas albúmina y transferrina. Sin embargo, la proteína transportadora del lipopolisacárido es la que capta la mayor parte de las moléculas y las opsonifica para que sean fácilmente reconocidas por las células del sistema fagocítico mononuclear, principalmente a nivel hepático, en donde se capta de un 40 a 60% de todos los lipopolisacáridos circulantes. El complejo lipopolisacárido-proteína transportadora de lipopolisacárido es reconocido por receptores CD14 de la superficie de las células del sistema fagocítico mononuclear, cuyos macrófagos responden liberando citocinas proinflamatorias, principalmente factor de necrosis tumoral alfa o caquectina, interleucina 1, interleucina 6, interferón gamma, factor estimulante de colonias de granulocitos, interleucina 8 y más de 20 compuestos (11).

La fosfolipasa A2 actúa sobre los lípidos de membrana liberando ácido araquidónico, cuyo metabolismo produce prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos y HETE (Figura 1).

Han sido identificados mediadores de la inflamación responsables de la destrucción endotelial, los cuales incluyen endotoxinas, factor de necrosis tumoral alfa, interleucinas 1,6 y factor activador de plaquetas. Varias de estas también activan los sistemas de complemento intensificando los efectos de los neutrofilos (9,12).

Existen tres grandes grupos de citocinas que desempeñan un papel importante en la respuesta a la infección: las interleucinas, los interferones y los factores de crecimiento. Entre los factores de crecimiento se deben mencionar a los factores estimuladores de colonias formadoras de granulocitos, de macrófagos y de ambos, así como interleucinas 3,5,6,7 (13). El papel principal de acción se da a la IL-3, pues esta proteína es responsable de inducir la proliferación y diferenciación de células madre en la médula ósea a partir de su fase de reposo G-0 para dar origen a las tres series hematopoyéticas. La IL 6 además es un factor determinante para que los megacariocitos produzcan plaquetas y para que los linfocitos B pasen a ser células plasmáticas productoras de anticuerpos IgG (14,15).

FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (TNF)

El factor de necrosis tumoral alfa también llamado caquectina, deriva su nombre por la capacidad que tiene de producir necrosis hemorrágica de los tumores y de su papel por causar la caquexia en la enfermedad crónica. Es producido por los monocitos y los macrófagos y juega un papel importante en la inflamación. El factor de necrosis tumoral beta, producido por linfocitos, estimula la fagocitosis de los neutrófilos.

Es el mediador endógeno principal de la respuesta frente a las bacterias gramnegativas. Se ha visto que la administración de factor de necrosis tumoral recombinante en animales de experimentación reproduce el síndrome séptico caracterizado por hipotensión, acidosis metabólica y falla orgánica múltiple. Los lipopolisacáridos son el estímulo más importante para la secreción de factor de necrosis tumoral, pero es también secretado en respuesta a organismos grampositivos y protozoarios (16).

La principal fuente celular de factor de necrosis tumoral son los fagocitos mononucleares activados por el lipopolisacárido, aunque también puede ser secretado por células T estimuladas por antígenos, células naturales asesinas y mastocitos activados. El factor de necrosis tumoral es producto del complejo mayor de histocompatibilidad en el cromosoma 6 de los seres humanos. En el fagocito mononuclear, el factor de necrosis tumoral es sintetizado como una proteína de membrana tipo II y como una glucoproteína transmembrana no glucosilada de 125D.

FUNCIONES

- Hace que las células endoteliales vasculares expresen nuevos receptores de superficie (moléculas de adhesión) que hacen que los leucocitos se adhieran a la superficie de la célula endotelial, inicialmente los neutrofilos y posteriormente los monocitos y linfocitos, contribuyendo a la acumulación de leucocitos en los focos inflamatorios.
- Estimula a los fagocitos mononucleares y otros tipos celulares a la secreción de quimioquinas que contribuyen al reclutamiento de leucocitos.
- Activa a los leucocitos inflamatorios para que destruya microorganismos.
- Es un pirógeno endógeno que actúa sobre las células de las regiones reguladoras del hipotálamo en el cerebro para inducir fiebre.
- Actúa sobre los fagocitos mononucleares y sobre células endoteliales vasculares para estimular la secreción de IL-1 e IL-6 a la circulación.
- Actúa sobre los hepatocitos aumentando la síntesis de ciertas proteínas séricas, como la proteína A del amiloide sérico.
- Activa el sistema de coagulación, principalmente por alteración del equilibrio de las actividades procoagulante y anticoagulante del endotelio vascular.
- Suprime la división de las células madre en la médula ósea produciendo linfopenia e inmunodeficiencia.
- Produce las alteraciones metabólicas de la caquexia, como son pérdida de células musculares y adiposas (17).

En los casos de sepsis por bacterias gramnegativas se producen cantidades masivas de factor de necrosis tumoral, sobrepasando los 10^1 microorganismos. Los animales que producen tales cantidades mueren por colapso circulatorio y coagulación intravascular diseminada. Los anticuerpos neutralizantes de factor de necrosis tumoral o los receptores solubles de factor de necrosis tumoral pueden evitar la mortalidad, lo que da el carácter a esta citocina de mediador principal del choque séptico o endotóxico. La infusión de dosis elevadas de factor de necrosis tumoral es por sí misma letal, y produce un síndrome similar al choque (18). El factor de necrosis tumoral reduce la perfusión tisular por depresión de la contractibilidad miocárdica, el mecanismo de esta acción parece implicar la inducción o aumento de una enzima en los miocitos cardíacos, la sintetasa de óxido nítrico que transforma la arginina en citrulina y óxido nítrico inhibiendo de esta manera la contractibilidad miocárdica (19).

El TNF actúa directamente sobre las células endoteliales para producir vasodilatadores como la prostaciclina y el óxido nítrico.

El factor de necrosis tumoral produce trombosis intravascular, lo que lleva a una disminución de la perfusión tisular, debido a que existe una combinación de alteraciones del endotelio y de los fagocitos mononucleares que favorece la coagulación, y la activación de neutrófilos para formar agregados, lo que da lugar al taponamiento de los vasos por estas células. (20).

El factor de necrosis tumoral produce alteraciones metabólicas graves, como la reducción de la concentración de glucosa plasmática. Hay una utilización excesiva de glucosa por el músculo e incapacidad del hígado para reponerla.

INTERLEUCINAS

Las interleucinas son un grupo diverso de citocinas que facilitan la comunicación entre los leucocitos, de ahí su nombre. Tienen la función de regular y controlar muchos aspectos de la respuesta inflamatoria sistémica. Se han descrito muchas interleucinas y se les ha designado con un número para distinguirlas. La interleucina 1 (IL-1) parece jugar el papel fundamental dentro del sistema de interleucinas debido a su multiplicidad de acciones sobre las células blanco y su capacidad para inducir la producción de otras interleucinas en las células estimuladas.

La IL-1 es producida por monocitos y macrófagos, estimulados no sólo por el TNF, sino por el factor 3 y 5 activados del complemento. Hay un efecto sinérgico de endotoxina para promover la producción y liberación de IL-1 de estos monocitos estimulados. Algunos de sus efectos biológicos incluyen la síntesis de prostaglandina E₂ en el hipotálamo con la consecuente producción de fiebre, la activación de neutrófilos y células endoteliales, con aumento de la adherencia entre estas células y la acumulación de neutrófilos en el sistema vascular de múltiples órganos.

La interleucina 3 es producida por monocitos, macrófagos, linfocitos, fibroblastos, queratinocitos, células endoteliales y células de músculo liso en respuesta a su estimulación por TNF alfa, endotoxina y especialmente la IL-1.

La interleucina 8 es producida principalmente por monocitos, células endoteliales, macrófagos alveolares y fibroblastos, a través de la estimulación del TNF alfa, IL1 y las endotoxinas. La IL-8 posee potente actividad quimioatrayente para los neutrófilos, causa incremento en la regulación de las moléculas de adherencia neutrofilica, estimula de degranulación de neutrófilos con liberación de enzimas proteolíticas así como la liberación de radicales libres de oxígeno y productos tóxicos que conducen a daño celular endotelial (21).

LEUCOTRIENOS

Los leucotrienos son derivados del ácido araquidónico que es un ácido graso poliinsaturado presente en las superficies celulares. La lipooxigenasa cataliza la conversión del ácido araquidónico a la formación eventual de leucotrienos B,C,D y E. Se ha demostrado que el leucotrieno B4 afecta a los neutrófilos induciendo quimiotáxis, agregación, adherencia de células endoteliales, degranulación y liberación de enzimas proteolíticas y generación de radicales libres de oxígeno.

FASES MOLECULARES DE LA SEPSIS

La fisiopatología molecular de la sépsis está dividida en dos fases; la fase de inducción de la sépsis por bacterias gramnegativas y la fase de secreción de citocinas.

Fase I. Inducción de sépsis.

La respuesta de las citocinas está regulada por mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios, los cuales tienen influencia directa sobre el endotelio, mecanismos cardiovasculares, hemodinámicos y de coagulación. La producción de muchos de esos vasorreguladores es local.

La duración de la enfermedad puede alterar la síntesis de mediadores, llevando a un estado de desorden metabólico en el cual el organismo no tiene control de la respuesta inflamatoria. Las endotoxinas no son las responsables de las manifestaciones hemodinámicas en la sépsis, sino que se requiere de interacciones entre los lipopolisacáridos y el sistema inmune para la secreción

de citocinas y de lipopolisacáridos unidos a proteínas en la membrana para opsonización de los neutrófilos y células del sistema reticuloendotelial (21,22).

Fase II. Secreción de citocinas.

El proceso por el cual una célula activa la síntesis y secreción de proteínas involucra varios mecanismos reguladores, incluyendo transcripción de RNAm, traducción de RNAm, modificación postranslacional y secreción de proteínas(11)

El factor de necrosis tumoral favorece la liberación de otros mediadores por activación de neutrófilos y células endoteliales, incluyendo IL1,IL8, factor activador de plaquetas, prostaglandinas y leucotrienos.

Las características hemodinámicas del choque séptico, son englobadas en el término de CHAOS..

C- Compromiso cardiovascular, manifestado usualmente como choque y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

H- Homeostasis, representa un balance de síndrome de respuesta inflamatoria y CARS.

A- Apoptosis o muerte celular programada.

O- Disfunción orgánica (única o múltiple)

S- Supresión del sistema inmune con incremento de la susceptibilidad para infecciones, habiendo predominio de CARS.

Caracterizado por coexistencia paradójica de gasto cardiaco normal o aumentado y la reducción de las resistencias vasculares periféricas que se traduce clínicamente en estadios avanzados, en hipotensión refractaria, proponiendo un bloqueo capilar al paso de oxígeno y nutrientes como fondo fisiopatológico de estas anomalías.

Un proceso infeccioso bacteriano viral en pacientes con factores de riesgo, representa un estímulo para la liberación de mediadores humorales y celulares (endotoxinas y citocinas) capaces de producir insuficiencia microvascular y depresión miocárdica que pueden llevar al paciente a hipotensión refractaria, falla multiorgánica y muerte (18,22).

Se produce una reacción proinflamatoria masiva (SDIRS) o una reacción compensatoria antiinflamatoria (CARS) seguido de secuelas clínicas.

En el cuadro 5 se enumeran las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias.

La reacción antiinflamatoria regula la síntesis de mediadores proinflamatorios y modula sus efectos, restaurando así la homeostasis. Las teorías que explican el desarrollo del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica generalmente no toman en cuenta estas reacciones compensatorias antiinflamatorias, por lo que se ha propuesto una nueva teoría del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: síndrome de respuesta compensatoria antiinflamatoria (CARS), síndrome de respuesta antagonista (MARS) y síndrome de discordancia inmunológica .

(Figura 2)

EFFECTOS CELULARES DEL CHOQUE SEPTICO.

Las alteraciones en la distribución del flujo sanguíneo originan hipoxia-isquemia a nivel tisular, las células por tanto deben depender del metabolismo anaeróbico para mantener sus funciones. Sin embargo, la glucólisis anaeróbica produce sólo dos moléculas de ATP, lo que origina un déficit energético agudo a nivel intracelular. Esto se manifiesta por la detención de las funciones celulares dependientes de ATP, incluyendo transcripción de ácido desoxiribonucleico, síntesis protéica, reparación de membranas , disminución de la actividad de bombas iónicas con entrada no controlada de sodio y calcio al citoplasma y salida de potasio, lo cual tiende a edematizar a la célula y a alterar el potencial de membrana. La anaerobiosis propicia la acumulación de ácido láctico, así como la acidosis intra y extracelular, lo que modifica aún más la función enzimática celular y de no resolverse puede ocasionar daño celular irreversible (23).

La hipotermia puede acompañar a una bacteriemia por gramnegativos y progresar a un estado séptico, lo cual ocasiona falla en los mecanismos de conservación de la temperatura y obtención de energía.

El patrón hemodinámico y el desarrollo progresivo de la acidosis láctica reflejan el metabolismo anaeróbico. La depuración de lactato es un indicador metabólico del choque séptico que ha demostrado tener gran importancia diagnóstica (23,24).

EFFECTOS METABOLICOS

Existen dos fases dentro de la fisiopatología del choque séptico: la inicial que se lleva a cabo en pocas horas y se caracteriza por el incremento de los niveles de catecolaminas. Durante esta fase el paciente se encuentra hiperdinámico e hiperpiréxico, la glucogenólisis está estimulada para asegurar un sustrato adecuado para la función celular. Durante la segunda fase, incrementa la producción de cortisol, glucagon hormona del crecimiento e insulina, manifestandose como un estado catabólico extremo. La hiperglucemia es un indicador de sepsis bien identificado. Se debe a reducción en la utilización de glucosa e incremento de sus niveles séricos. Los aminoácidos proveen aproximadamente un 40% de las calorías requeridas para el metabolismo, produciendo autocanibalismo con deprecación de las proteínas endógenas.

La lipólisis incrementa los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres y glicerol, que proveen el 30% de la energía requerida. Sin embargo, la lipoproteínlipasa está bloqueada por efecto de la sepsis lo que impide el metabolismo lipídico con acumulación de triglicéridos en sangre. Los niveles de lactato incrementan y la relación lactato/piruvato está incrementada sugiriendo la presencia de un metabolismo anaerobio (23,24).

TERMORREGULACION

El hipermetabolismo de la sepsis puede ocasionar la presencia de fiebre que es un signo inicial.

La vasodilatación aumenta la producción de factores relajantes derivados del endotelio, incluyendo óxido nítrico. El óxido nítrico es un radical libre que es sintetizado de la L arginina por la familia de enzimas óxido nítrico sintetasa. Esta última se encuentra involucrada en el tono vasomotor basal. Durante los padecimientos críticos, las citocinas

proinflamatorias ocasionan vasoconstricción y producción de calor. La gluconeogénesis y otras alteraciones de metabolismo hepático pueden provocar una reducción en la producción de calor (24).

ALTERACIONES HEMODINAMICAS

La liberación de citocinas y mediadores de la inflamación dan por resultado obstrucción capilar, activación de plaquetas y leucocitos, activación del sistema de coagulación con trombosis local, disminución de la respuesta del músculo liso vascular a las catecolaminas y lesión endotelial con síndrome de fuga capilar.

Se reconocen tres alteraciones hemodinámicas principalmente:

1. Aumento de la demanda de oxígeno de los tejidos (estado hipermetabólico)
2. Transporte de oxígeno alterado (depresión miocárdica, anemia aguda y alteraciones vasomotoras).
3. Extracción de oxígeno alterada: consumo de oxígeno (VO_2) con dependencia su disponibilidad (DO_2) (25).

El choque séptico es una condición durante la cual el incremento del gasto cardiaco no es suficiente para compensar la disminución del tono vascular periférico, dando como resultado hipotensión arterial. Si la vasodilatación es persistente y no responde a catecolaminas, entonces se asocia con alta mortalidad, probablemente por mala distribución del flujo sanguíneo e isquemia regional. La vasodilatación amenta la producción de factores relajantes derivados del endotelio, incluyendo óxido nítrico. El óxido nítrico es un radical libre que es sintetizado a partir de la L arginina por la familia de enzimas óxido nítrico sintetasa, las cuales están involucradas en el tono vasomotor basal. Durante los padecimientos críticos, las citocinas proinflamatorias y los lipopolisacáridos bacterianos estimulan la producción de óxido nítrico sintetasa, obteniendo como respuesta vasodilatación periférica. Cuando se produce en concentraciones altas, el óxido nítrico puede actuar como citostático y citotóxico para las células, por efecto de sus mediadores (25,26).

Ha sido descubierto un péptido derivado del endotelio con propiedades vasoconstrictoras. Esta sustancia es producida en respuesta a una variedad de estímulos, los cuales incluyen la circulación de catecolaminas y probablemente la regulación de flujo sanguíneo tisular. La falla orgánica

durante el choque séptico no solamente es el resultado de la vasoconstricción, sino que es producto de un desequilibrio local que causa disminución en el flujo sanguíneo nutricional, capilar y la formación de edema intersticial, que puede comprimir la microvasculatura contribuyendo a la disminución en las concentraciones de oxígeno. Además de que existen un estado metabólico acelerado e hiperdinámico más evidentes (24).

La liberación de citocinas y mediadores de la inflamación originan la distribución anormal del flujo sanguíneo dando como resultado una vasodilatación periférica asociada con una reducción de las resistencias vasculares sistémicas, lo que ocasiona que los órganos reciban menor flujo sanguíneo para satisfacer sus demandas y que los tejidos pierdan el control de la regulación local del flujo sanguíneo, que se ejerce a través de modificaciones del tono de los esfínteres precapilares. En estas condiciones los tejidos se vuelven dependientes de la entrega de oxígeno (DO₂) que a su vez depende del contenido arterial de oxígeno (26,27,28).

La mala distribución del flujo sanguíneo condiciona que exista una disminución en la utilización de oxígeno en los tejidos, manifestada por reducción del VO₂ y aumento en las concentraciones de lactato. Si la volemia es sostenida de manera adecuada, el patrón hemodinámico predominante en el choque séptico es la vasodilatación, con un gasto cardiaco aumentado; mientras que el índice de extracción de oxígeno y las resistencias vasculares periféricas están disminuidas (HIPERDINAMIA). La depresión de la contractibilidad miocárdica se debe a la presencia de factores circulantes que actúan como depresores del miocárdio, ejemplo : factor de necrosis tumoral alfa, leucotrienos y otros péptidos (13,27). Si el choque persiste y la depresión miocárdica es muy acentuada, el paciente puede evolucionar a un estado HIPODINAMICO caracterizado por disminución del gasto cardiaco y un incremento en las resistencias vasculares sistémicas, la diferencia arterio venosa de oxígeno y el índice de extracción de oxígeno se encuentran elevados en esta etapa del choque.

La respuesta fisiológica a la sepsis se basa en dos alteraciones hemodinámicas. La primera se caracteriza por un incremento en el gasto cardiaco el cual puede acompañarse con alto, normal o bajo contenido de oxígeno. Cuando la concentración de oxígeno está elevada, las alteraciones metabólicas son similares a las observadas durante la fase hiperdinámica.

El segundo patrón (hipodinámico) se caracteriza por una disminución en el gasto cardíaco y en las concentraciones de oxígeno. La disfunción durante el choque séptico no solamente es consecuencia de la vasoconstricción, sino también del desequilibrio local que causa disminución en el flujo sanguíneo nutricional principalmente a nivel renal ocasionando disfunción de este órgano.

CUADRO CLINICO

El espectro clínico de la reacción metabólica y hemodinámica del organismo a las bacterias o sus productos muestra un proceso que va desde la bacteriemia hasta la septicemia. Deberá realizarse un examen clínico completo haciéndose incapié en la búsqueda de signos que reflejan cambios hemodinámicos y metabólicos. La hipoperfusión puede manifestarse por cambios en la temperatura corporal y en el llenado capilar.

Con base a los cambios hemodinámicos se han descrito dos fases en el choque séptico: la hiperdinámica y la hipodinámica.

FASE HIPERDINÁMICA.

Los datos clínicos de esta fase son:

- Hiper o hipotermia
- Rubor
- Aumento del llenado capilar
- Piel caliente
- Presión arterial con diferencial amplia
- Taquicardia
- Taquipnea
- Alteraciones en el estado de conciencia
- Gasometría arterial normal o con alcalosis respiratoria
- Disminución en la diferencia arteriovenosa de oxígeno
- Disminución del consumo de oxígeno
- Elevación del gasto cardiaco
- Incremento en la saturación de la hemoglobina con oxígeno

FASE HIPODINÁMICA.

Se manifiesta por:

- Piel fría
- Diaforesis
- Cianosis
- Llenado capilar prolongado

- Presión arterial diferencial disminuida
- Hipotensión arterial
- Taquicardia
- Taquipnea
- Pulso filiforme
- Oliguria
- Aumento en las resistencias vasculares periféricas
- Disminución del gasto cardiaco
- Disminución de la presión venosa central
- Disminución de la presión capilar pulmonar
- Aumento de lactato sérico
- Depresión neurológica.
- Acidosis metabólica

Durante mucho tiempo la presión arterial se ha utilizado como “estándar de oro” diagnóstico del estado de choque. Sin embargo, sólo es un buen indicador de la perfusión tisular, ya que los mecanismos compensatorios para evitar su decremento son tan eficaces que la hipotensión se presenta sólo de manera tardía. El concepto tradicional de que el niño con choque es únicamente aquel que presenta palidez, acrocianosis, llenado capilar lento, piel marmórea, pulsos débiles, hipotensión arterial, bradipnea, oligoanuria y depresión del estado de alerta se ha abandonado, ya que estos datos son evidentes de hipoperfusión sistémica característicos del choque en fases avanzadas, cuando se encuentra en descompensación evidente o es ya irreversible. Por lo tanto, es necesario sospechar de manera temprana el diagnóstico de choque séptico. De hecho en todo paciente con factores de riesgo, han de buscarse de manera intencionada alteraciones incipientes de la hemodinamia, principalmente taquicardia, taquipnea o aumento clínico del esfuerzo respiratorio (1,29).

El diagnóstico más específico de choque séptico se fundamenta en el reconocimiento de las fases del proceso sepsis - choque séptico. Así tenemos :

a) Choque temprano o compensado.

Hay una respuesta sistémica compensada, manifestada por taquicardia, taquipnea, fiebre o hipotermia, presión arterial normal, lactato mayor de 1.5 mmol/L con pH compensado o disminuido.

B) Choque evidente o descompensado.

Hay una respuesta sistémica descompensada, manifestada por taquicardia, taquipnea, fiebre o hipotermia, hipotensión arterial, letargia, llenado capilar mayor de 3 segundos y pulsos filiformes, con lactato mayor de 3mmol/L. Presenta escasa respuesta a cargas rápidas y es necesario emplear aminas.

Si bien los hallazgos clínicos generalmente reflejan la severidad y el estadio del choque más que una etiología específica, algunos datos indican que existen diferencias hemodinámicas entre el choque por grampositivos y bacilos gramnegativos. Se ha observado que la frecuencia cardíaca y el índice cardíaco son significativamente más bajos en pacientes con choque secundario a una infección por bacilos gramnegativos. Estos hallazgos fueron asociados con la liberación de una sustancia vasodilatadora en fases tempranas de la bacteriemia. Si bien los cambios de la frecuencia cardíaca y el índice cardíaco reflejan una disminución de la perfusión tisular, es interesante señalar que las diferencias entre ambos grupos son mínimas.

Las causas de muerte en pacientes con choque séptico han sido atribuidas a:

1. Hipotensión refractaria causada por vasodilatación periférica resistente a fluidos y vasopresores.
2. Disfunción miocárdica
3. Síndrome de disfunción orgánica múltiple.

OTRAS MANIFESTACIONES

Los paciente típicos presentan fiebre y escalofríos, sin embargo algunos que presentan una infección bacteriana sistémica se encuentran debilitados y no presentan alteraciones muy manifiestas. En ocasiones la manifestación de una infección bacteriana sistémica es la hipotermia en lugar de hipertermia, y este hallazgo se asocia a un pronóstico desfavorable. Los pacientes con bacteriemia pueden comenzar a hiperventilar antes de la elevación de la temperatura y la aparición de escalofríos, produciendo alcalosis respiratoria.

Las alteraciones del estado psíquico también pueden ser indicios importantes; si bien en la mayoría se observa un estado de letargia u obnubilación, algunos pacientes pueden mostrar un estado de excitación, agitación y combatividad o una conducta extraña.

Alteraciones cutáneas.

Las lesiones cutáneas se asocian con más frecuencia a bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*. Las lesiones del ectima gangrenoso son redondas u ovaladas, miden entre 1 y 5 cm de diámetro y poseen un halo o borde elevado de eritema y una área central que puede comenzar como una vesícula pero que generalmente evoluciona a una úlcera necrótica. El aspecto de estas lesiones en "blanco de tiro" sugiere una infección por *Pseudomonas aeruginosa*. El paciente trombocitopénico muestra una invasión vascular directa por parte de los bacilos y trombosis del lado venoso del lecho capilar, explicándose estas lesiones por la reacción de Schwartzman, es decir un área localizada de coagulopatía por consumo en la que la trombosis venosa inicia el proceso de destrucción tisular.

Las manifestaciones cutáneas de los procesos sépticos pueden acompañar a enfermedades bacterianas, virales, fúngicas e incluso parasitarias. Además de producir celulitis, los patógenos grampositivos pueden causar eritrodermia difusa, que resulta de la acción fisiopatológica de toxinas pirógenas o eritrógenas. La eritrodermia puede ser muy notable y a veces es imposible de establecer la diferencia entre el borde activo de un proceso celulítico y los efectos de una de estas, la periferia puede ser equimótica en la biopsia.

Oliguria.

Se define por la una excreción urinaria de menos de 20ml/hr y a menudo aparece después de la instalación de hipotensión (29). El defecto central del choque es la hipoperfusión tisular resultante de la disminución del volumen intravascular, la disminución de la resistencia vascular o ambos.

Tanto la vasodilatación como el aumento de la permeabilidad de algunos compartimentos circulatorios pueden ser manifestaciones iniciales. Muchos pacientes pueden desarrollar hipotensión u oliguria transitoria que mejoran rápidamente con la administración de líquidos. En otros casos el cuadro va de una fase inicial de hipotensión, taquicardia y vasodilatación periférica inicial hacia una fase más severa de palidez intensa, vasoconstricción

pronunciada y anuria. Este último estadio refleja la incapacidad de los mecanismos de compensación para mantener la perfusión de los órganos vitales.

La evolución a choque se observa en alrededor del 20 a 35% de los pacientes con bacteriemia por bacilos gramnegativos y se asocia con un aumento en la mortalidad de hasta el doble.

DIAGNOSTICO

Se sospecha síndrome de respuesta inflamatoria y sepsis con dos o más de las siguientes condiciones:

- Taquicardia: frecuencia cardiaca por arriba de la percentila 50 para la edad
- Taquipnea : frecuencia respiratoria por arriba de la percentila 50 o presión arterial de bióxido de carbono (PaCO₂) menor de 24 mm Hg en la ciudad de México o menor de 32mmHg a nivel del mar.
- Temperatura: mayor de 38° C o menor de 36°C.
- Leucocitos : más de 12 000/mm³ o menos de 5 000/mm³, o más de 10% de bandas (30).

Para el diagnóstico de alta probabilidad de SRIS- Sepsis se requiere uno o más datos de hipoperfusión sin hipotensión arterial :

- Lactato: mayor de 2 mmol/L o bicarbonato menor de 16 mmol/ L con o sin alteración del pH.
- Relación Pa O₂ /FiO₂ menor de 200
- Oliguria menor de 1 ml /kg / hora.
- Alteración aguda del estado mental.

El diagnóstico de certeza de SRIS – sepsis se concluye con uno o más de los datos previos de hipoperfusión orgánica , mas los siguientes signos:

- Hipotensión arterial: definida como presión arterial sistólica por abajo de la percentila 10 para la edad, o bien la disminución de las cifras de la presión arterial basal: 20 a 25 mm Hg en lactantes y preescolares, o de 40 mm Hg en niños mayores .
- Disfunción orgánica: alteración aguda de la función de uno o más órganos o sistemas de modo tal que la homeostasia no puede ser mantenida sin alguna intervención. Se requiere de administración de plasma o crioprecipitados para corrección de tiempos de coagulación, cargas rápidas o aminas para mantener la presión arterial , ventilación mecánica para hipoxia, etc. (30)
- Lactato arterial mayor de 5 mmol / L o presión venosa de oxígeno (PvO₂) menor de 30 mm Hg.

MONITOREO

Se requiere de monitorización continua o por lo menos cada hora de : frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, coloración de la piel, llenado capilar presión arterial sistólica, diastólica y media, amplitud de los pulsos periféricos, diuresis horaria, temperatura central y periférica, estado de conciencia y presión venosa central.

MEDICION DE PRESION VENOSA CENTRAL.- Se coloca un catéter venoso central para medir la PVC con la finalidad de conocer el estado hemodinámico. Las cifras normales van de 0 hasta 12 mm Hg lo que equivale a 0 a 15 cm H₂O. Se relacionan a cifras menores de 5 mm Hg hipovolemia, mientras que cifras superiores a 12 mm Hg indican que la volemia está restituida.

LACTATO. Las concentraciones de lactato arterial por arriba de 1.5 mmol / L en ausencia de errores congénitos del metabolismo o de hepatopatías, sugieren hipoperfusión tisular. Cifras mayores de 3 mmol / L son diagnósticos de choque. En caso de no ser posible la medición de lactato, puede inferirse con la determinación de la brecha aniónica. La concentración de bicarbonato menor de 16 meq / L es un indicador de hipoperfusión tisular.

GASOMETRIAS ARTERIAL Y VENOSA. - Sirven para evaluar la eficacia de la función oxigenadora y ventilatoria de los pulmones. El análisis de la oxemia y saturación de la mezcla venosa (PvO₂ y SvO₂) hablan del estado de los tejidos. Una PvO₂ menor de 40 mmHg a nivel del mar o una SvO₂ menor de 60% indican hipoxia tisular con gran probabilidad de choque. Se determinarán algunos índices de función hemodinámica como la DavO₂ y el IEO₂, los cuales son de utilidad para definir en que etapa hemodinámica se encuentra el choque. En la hiperdinamia tanto la DavO₂ como el IEO₂ deben estar disminuidos, mientras que en la hipodinamia se encuentran aumentados.

TALLER DE GASES.

La DO₂ y el VO₂ constituyen junto con el lactato, los mejores indicadores de oxigenación tisular disponibles. El cálculo de las diversas variables hemodinámicas se observa en el cuadro 7.

NIVELES DE ENDOTELINA PLASMÁTICA

La depuración de creatinina baja, relacionada con niveles de endotelina, sugieren que la vasoconstricción renal inducida por endotelinas contribuye a disfunción renal. La infusión de endotelina en animales induce constricción de arteriolas eferentes y aferentes, dando por resultado una disminución del flujo plasmático renal y una tasa de filtración glomerular baja. La endotelina puede actuar con la angiotensina II y el tromboxano A₂.

Durante el choque séptico, la producción de endotelinas incrementa como consecuencia del daño endotelial por activación de los leucocitos y la infusión de catecolaminas, lo cual lleva a vasoconstricción renal y por consiguiente a insuficiencia severa global (31).

DETERMINACION DE NIVELES DE NITRITO Y NITRATO PLASMÁTICO.

El diagnóstico de SRIS está fuertemente asociado con el incremento en las concentraciones de nitrito/nitrato en plasma. Se sugiere que el incremento en dichas concentraciones es el estándar para identificar pacientes con inflamación en la UTIP (32).

Se ha visto asociación entre el incremento de las concentraciones plasmáticas de nitrito/nitrato y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Reportándose una sensibilidad del 87% y especificidad del 77% (33).

TRATAMIENTO

Las medidas terapéuticas tienen tres objetivos fundamentales:

1. Erradicar la infección
2. Neutralizar las toxinas bacterianas y mediadores endógenos liberados en respuesta a esas toxinas.
3. Proporcionar medidas de sostén para los sistemas orgánicos lesionados en la evolución del proceso séptico.

Se muestra flujograma de manejo en la figura 3.

ANTIBIOTICOTERAPIA

Si no se ha aislado el germen se cuenta con fármacos de acción potente y cubren amplio espectro que incluye a la mayoría de los gérmenes generadores de sepsis. Existen dos esquemas básicos: la asociación de un aminoglucósido y un betalactámicos (cefotaxima, ceftazidima o ceftizoxima, de los más usados y el denominado triple esquema que incluye un aminoglucósido, un betalactámico y metronidazol o clindamicina para cubrir a los gérmenes anaeróbicos.

Algunos autores recomiendan monoterapia con fármacos como el aztreonam o carbapenem que tienen un espectro muy amplio y cobertura para gérmenes productores de sepsis (34).

Los argumentos a favor de una terapéutica combinada son numerosos y no se excluyen entre sí: 1) Un tratamiento combinado permite la cobertura de infecciones ocasionadas por bacterias gramnegativas y grampositivas. 2) Es posible que exista bacteriemia polimicrobiana, por lo que el uso de dos agentes puede cubrir una infección doble. 3) El uso de dos agentes antimicrobianos puede evitar la emergencia de resistencias, al eliminar pequeñas subpoblaciones resistentes a uno de los componentes de la combinación. 4) Dos agentes antimicrobianos pueden interactuar en forma sinérgica y permitir la reducción de la dosis de uno de los componentes (34).

Se muestran los esquemas de antibióticos propuestos por grupos de edad en el Cuadro 7.

NEUTRALIZACION DE LOS PRODUCTOS BACTERIANOS

La neutralización de los productos bacterianos es producido por fármacos como: esteroides, antisuero anti E. Coli Humano, anticuerpos monoclonales contra endotoxinas bacterianas, contra factor de necrosis tumoral, antiinflamatorios no esteroideos, naloxona, prostaglandinas, criopecipitados antioxidantes, factores de crecimiento celular (23,34).

La mayoría de estas sustancias no están disponibles en nuestro medio. Los esteroides no han demostrado su efectividad ni disminuyen la mortalidad.

TERAPIA QUE INHIBE LA SINTESIS Y SECRECION DE CITOCINAS.

El incremento en los niveles intracelulares del AMPc disminuye los niveles del RNAm del factor de necrosis tumoral alfa en respuesta a lipopolisacáridos. Los agentes que incrementan el AMPc intracelular como la pentoxifilina, han mostrado una disminución en la producción de TNF en modelos animales y humanos. Esta droga incrementa la deformabilidad del eritrocito, incrementando el flujo sanguíneo capilar, también disminuye la agregación plaquetaria. Sin embargo, su más importante efecto es la reducción de la adhesibilidad de los neutrofilos activados al endotelio; así como la disminución de enzimas lisosomales y radicales de oxígeno tóxicos. Inhibe la activación de células polimorfonucleares por endotoxinas TNF e IL 1 e incrementa las concentraciones de AMPc de los neutrofilos. Mas estudios son requeridos antes de recomendar el uso rutinario de pentoxifilina en choque séptico.

Brett P. y Giroid han demostrado que la amrinona, inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa, inhibe al TNF. Ciertos beta agonistas, como la dobutamina, también pueden disminuir la producción de TNF por incremento de las concentraciones intracelulares de AMPc (35).

OTROS INHIBIDORES DE NEUTROFILOS

Con excepción de la adenosina, estas drogas incrementan las concentraciones celulares de AMPc, y todas tienen propiedades para inhibición de neutrófilos. La adenosina puede alterar la función de las células polimorfonucleares por reducción de la adherencia de granulocitos o inhibición de la formación de anión superóxido. Lo cual disminuye el bloqueo

capilar por neutrófilos y microagregados eritrocitarios y preserva la estructura endotelial durante la reperfusión (10).

Las medidas de sostén incluyen:

Mantener un volumen circulante efectivo mediante el uso de cristaloides y coloides asociados a agentes inotrópicos como dopamina, dobutamina o noradrenalina.

ESTEROIDES

Los corticosteroides bloquean la activación del RNAm de TNF, produciendo disminución en la secreción del mismo. El efecto de los corticosteroides es independiente de los efectos inhibitorios de la transcripción. Varios estudios han demostrado a nivel experimental que los corticosteroides tienen un efecto protector en el choque séptico: tienen un efecto inotrópico y vasodilatador leve, estabilizan la membrana lisosomal, inhibe la generación de prostaglandinas y de algunas citocinas como el factor de necrosis tumoral, además de que producen inactivación de los productos del metabolismo bacteriano (23,35). Sin embargo existen estudios que no han podido demostrar la utilidad del esteroide en el choque séptico, ni han demostrado disminuir la mortalidad. Fisher y cols. reportan un estudio en el que con dosis altas de metilprednisolona, no existen diferencias en la prevención del choque o sobre la mortalidad (36).

Se han reportado los efectos beneficios de dosis altas de metilprednisolona, entre los que destaca la reducción de la mortalidad en ratas con sepsis severa y choque séptico, sin embargo también se han reportado efectos clínicos importantes sobre los marcadores bioquímicos de función hepática y renal en pacientes con sepsis y choque, encontrándose un aumento de los niveles séricos de bilirrubina y de nitrógeno ureico, después de recibir metilprednisolona a dosis de 30mg kg IV (36,37).

ANTICUERPOS MONOCLONALES.

El tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-TNF ha demostrado tener una significativa protección contra endotoxemia por E. Coli, sin embargo estos estudios han sido llevados a cabo en animales de experimentación y aún no ha sido demostrada su eficacia en humanos (38).

Anticuerpos monoclonales contra TNF, receptores TNF o proteínas IgG receptor de TNF, han sido producidos comercialmente (39).

NALOXONA. Se han reportado resultados favorables con el uso de naloxona para revertir la hipotensión en el choque endotóxico. Es un antagonista de los opiáceos y las B-endorfinas, empleado en humanos con hipotensión prolongada, a una dosis de 0.4 a 1.2 mg, obteniendo un incremento en la presión arterial sistólica del 45% con duración de aproximadamente 45 minutos (34,36,40).

Sin embargo por su corta acción y sus efectos colaterales no se utiliza en forma cotidiana en el paciente con choque séptico.

FACTORES DE CRECIMIENTO CELULAR. (GCSF)

Los factores de crecimiento celular estimulan a la médula ósea logrando la proliferación de líneas celulares específicas como los granulocitos. Su dosis es de 5 mcg por kg de peso por día en un periodo de cinco a diez días. Está indicado en pacientes con neutropenia severa y en prematuros, ya que sus reservas de granulocitos en médula ósea son menores y su capacidad de respuesta ante una gran demanda de fagocitos es muy reducida (41).

INMUNOGLOBULINAS.

Su utilidad parece tener su principal indicación en los neonatos prematuros de bajo peso con riesgo alto de infección neonatal. También se usa en pacientes con sepsis grave e inmunodeprimidos. La dosis recomendada va desde los 500 mg / kg hasta 1 g / kg de peso. Son suficientes 500mg/kg cada 15 días para mantener niveles de IgG suficientes y eficientes en los pacientes infectados.

Estudios controlados han demostrado que el tratamiento activo no prolonga la sobrevida, ni disminuye la incidencia de complicaciones. Sin embargo, refiere en su artículo que la administración de Inmunoglobulinas en el inicio de la sepsis puede mejorar la sobrevida y el pronóstico, con disminución en la incidencia de complicaciones como la polineuropatía (42), complicación relativamente frecuente del choque séptico en pacientes adultos, pero rara vez observada en niños.

El uso de IgG e IgM ocasiona una disminución en las concentraciones de endotoxinas y TNF alfa.

Se ha reportado una disminución significativa en la incidencia de polineuropatía subsecuente al choque séptico, cuando se administran preparaciones de inmunoglobulinas que contienen IgA, IgM e IgG en fases tempranas de choque. Empleando dosis de 0.3 g / kg por día en infusión continua durante las primeras 24hrs después de establecerse el diagnóstico (42).

AVANCES

Se está probando actualmente la combinación de Inmunoglobulina IV y factor estimulante de colonias de granulocitos con la idea de mejorar la respuesta clínica del paciente gravemente infectado con la intención de identificar, nuevas posibilidades de modulación de la respuesta inflamatoria mediada por citocinas.

También se encuentran en estudio clínico inmuno adhesinas con receptores solubles de TNF.

MEDIDAS DE SOSTEN PARA LOS SISTEMAS ORGANICOS.

Algunos investigadores muestran que la endotelina se incrementa en el choque séptico y ha podido revertirse la vasodilatación con enzimas inhibidoras del óxido nítrico.

Entre las medidas preventivas se ha utilizado la descontaminación selectiva del tracto digestivo y respiratorio, mediante el uso de pastas antibióticas de uso local (34).

La noradrenalina ejerce una actividad vasoconstrictora periférica intensa y se utiliza para rescate de la presión arterial. Tanto la noradrenalina como la adrenalina aumentan la irritabilidad del miocardio, aumentan el consumo de oxígeno y pueden favorecer la presentación de arritmias.

La dopamina y la dobutamina ejercen efectos inotrópicos sobre el miocardio, pero debido a su actividad beta-adrenérgica son capaces de

incrementar la perfusión tisular periférica. La dopamina induce vasodilatación a nivel renal, coronario y cerebral, un aumento simultáneo de la presión arterial sistólica y la frecuencia cardíaca y una reducción efectiva del flujo sanguíneo en los músculos esqueléticos. La dobutamina ejerce escasa actividad cronotrópica y sus otros efectos son similares a los de la dopamina (43).

Las catecolaminas ejercen su acción a través de receptores B adrenérgicos ocasionando elevación intracelular de calcio mediante el incremento de la producción de AMPc (44).

Las aminas y drogas vasoactivas requieren un manejo dinámico por lo que su indicación y dosis van a depender de las condiciones del paciente. En el cuadro 8 se muestran las drogas más frecuentemente utilizadas, sus efectos y sus dosis (45).

RESTITUCION DE VOLUMEN

La reposición de volumen puede iniciarse con cristaloides (solución fisiológica, lactato de Ringer o solución hipertónica) o coloides (albúmina poliméros de gelatina, dextrán o hidroxietilalmidón) o productos hemáticos (plasma fresco, crioprecipitados, paquete globular).

Existe evidencia de que en pacientes sépticos la recuperación de la estabilidad hemodinámica se logra más rápidamente con coloides que con cristaloides.

Las cargas se administran de 30 a 60 ml / kg (400 a 600 ml/m² en los mayores de 10 kg de peso), en 20 a 30 minutos. En caso de que el choque persista se agregarán cargas adicionales a 10 ml / kg a pasar cada 10 a 15 minutos (200 a 300 ml / m² SC en mayores de 10 kg).

La albúmina humana se administrará de 0.5 a 1 gr/ kg /dosis diluida al 5 o 10% con solución fisiológica y el plasma se administra de 10 a 20 ml por kg.

Es preferible utilizar expansores del plasma sintéticos como el hidroxietilalmidón, el dextrán y los polímeros de gelatina, ya que poseen mayor poder oncótico que la albúmina. Sin embargo, algunas de estas sustancias son capaces de incrementar el riesgo de sangrado en pacientes con alteraciones de la coagulación. El dextrán tiende a utilizarse poco por su efecto antiagregante plaquetario.

El expansor de volumen más adecuado es el hidroxietil –almidón al 6% ya sea en forma de alto peso molecular y efecto prolongado (hetalmidón) o en su modalidad de bajo peso molecular (pentalmidón). Se ha determinado que pueden disminuir la fuga capilar del choque séptico y la lesión hipóxica en general , además de tener menos complicaciones en cuanto a alteraciones de la coagulación. El hetalmidón al 6% se maneja en cargas de 10 a 20 ml / kg. En la figura 4. se muestra una estrategia de manejo de acuerdo al estado hemodinámico del choque séptico (46,47).

APOYO NUTRICIONAL

Es importante para revertir el trastorno metabólico y el desgaste energético, así como la respuesta inmune alterada. El retardo en el inicio del soporte nutricional predispone al desarrollo de falla multiorgánica.

Los ácidos grasos de cadena media son de gran utilidad ya que modulan la función de los macrófagos y disminuyen los niveles de mediadores. Además presentan un mejor metabolismo en pacientes sépticos y con choque.

Los aminoácidos regulan la respuesta inmune. Se sabe que la arginina favorece el incremento de células T; la glutamina regula las sustancias protéicas y es esencial para la función de los linfocitos. Son además muy importantes para evitar el autocanibalismo.

OXIDO NITRICO.

El óxido nítrico está formado por L-arginina por una enzima constitutiva en el endotelio vascular, el cual tiene un papel en el control de la presión sanguínea (48).

La NG monomethyl - L arginina y algunos otros derivados inhiben la síntesis de óxido nítrico incrementando el flujo sanguíneo (48,49).

El uso de dosis altas de inhibidores de óxido nítrico sintetasa para revertir la hipotensión podría ser deletereo como resultado del incremento del gasto cardíaco después de disminuir el índice cardíaco, sin embargo, se han empleado pequeñas dosis en pacientes con choque hiperdinámico. El papel del

óxido nítrico endógeno mantiene la integridad de la microcirculación y bloquea la interacción celular leucocito-endotelio. La inhibición de la óxido nítrico sintetasa contribuye a la patogénesis del choque séptico y la inhibición de este puede representar una opción terapéutica (49,50).

COMPLICACIONES

FALLA ORGANICA MULTIPLE

Los cinco estadios en el desarrollo de la disfunción orgánica múltiple son los siguientes: 1) reacción local y del sitio de infección, 2) respuesta sistémica inicial, 3) inflamación sistémica masiva, 4) inmunosupresión excesiva y 5) discordancia inmunológica (51,52)

ESTADIO I. Reacción local y del sitio de infección.

Cuando se desarrolla SIRS o MODS la respuesta inicial del organismo es inducir un estado proinflamatorio en el cual los mediadores tienen efectos múltiples destinados a limitar un nuevo daño. Esta destrucción tisular promueve el crecimiento de nuevos tejidos y combate organismos patógenos, células neoplásicas y antígenos. La respuesta antiinflamatoria compensadora se encarga de que los efectos de estos mediadores proinflamatorios no sean destructivos. La IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, el TNF alfa, el receptor antagonista de IL-1, el factor de crecimiento beta y otras sustancias disminuyen la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad. La reacción antiinflamatoria compensadora puede explicar anomalías tales como el aumento de la susceptibilidad a infecciones en los pacientes quemados o inmunocomprometidos.

ESTADIO 2. Respuesta sistémica inicial.

Los mediadores proinflamatorios ayudan a reclutar neutrófilos, células B y T, plaquetas y factores de coagulación a los sitios de infección. Esta cascada es un sistema compensatorio de respuesta antiinflamatoria, la cual regula rápidamente la respuesta proinflamatoria inicial.

ESTADIO 3. Inflamación sistémica masiva.

Los cambios fisiopatológicos son: a) disfunción progresiva endotelial, incremento de la permeabilidad microvascular; b) agregación plaquetaria que bloquea la microcirculación causando mala distribución sanguínea y posiblemente isquemia, lo cual puede causar lesión y ocasionar choque; c) activación de la coagulación sistémica e inhibición de las vías de las proteínas C y S; d) vasodilatación profunda, trasudación de fluidos y mal

distribución de flujo sanguíneo. Como consecuencia de todo esto, se desarrolla disfunción orgánica cuando la homeostasis no es restaurada rápidamente.

ESTADIO 4. Inmunosupresión excesiva .

Es posible que la reacción compensatoria antiinflamatoria sea inapropiada cuando hay inmunosupresión, lo que se ha denominado parálisis inmune, y que otros llaman síndrome de respuesta anti-inflamatoria compensatoria (CARS).

ESTADIO 5. Discordancia inmunológica.

La discordancia inmunológica y es una respuesta inapropiada del sistema inmunomodulador. En ocasiones la inflamación puede persistir en pacientes con SIRS y MODS, con un pronóstico fatal. En pacientes con persistencia de la supresión inmune, la causa de falla orgánica puede ser la inhibición de la síntesis de agentes proinflamatorios necesarios para la recuperación orgánica.

Se reporta una mayor frecuencia de afección a nivel pulmonar, hepático, renal, cardiovascular y metabólico, con un incremento en la morbilidad en pacientes que desarrollan insuficiencia respiratoria.

Existe un interés creciente por las complicaciones pulmonares. Los pacientes desarrollan infección secundaria a la aspiración desde el tracto respiratorio superior hacia el parénquima pulmonar de material que contiene microorganismos que originan una embolia bronquial, con el desarrollo ulterior de neumonitis y bacteriemia. El mecanismo responsable de los infiltrados difusos podría consistir en un compromiso directo del pulmón por una neumonitis necrotizante bacteriémica o una combinación de edema pulmonar e indicios de microembolias pulmonares. Se sabe que los productos bacterianos pueden desencadenar los mecanismos intrínsecos de la coagulación y que el cuerpo humano posee mecanismos para la resorción de trombos mediante la activación del sistema fibrinolítico. Los hallazgos clínicos característicos consisten en hipoxia, signos de cortocircuito de derecha a izquierda e infiltrados pulmonares difusos. El hallazgo de mayor importancia consiste en la

presión de cuña elevada e hipoxia pronunciada. Este hallazgo indica que el síndrome de fuga capilar pulmonar difuso y las alteraciones mecánicas de la función pulmonar no son secundarias a insuficiencia cardíaca izquierda, sino a un edema pulmonar no cardiogénico (20).

Los pacientes con falla de tres o más órganos muestran niveles altos de nitrito plasmático que los niños que no tienen falla en tres órganos. Los niños que tienen falla pulmonar, hepática y renal tienen niveles más elevados de nitrito / nitrato (53).

MEDIDAS DE APOYO

Falla pulmonar.- Se sugiere que disminuyendo las presiones de llenado por ultrafiltración habrá un incremento en la permeabilidad de la membrana capilar alveolar para el suministro de oxígeno.

Falla Cardíaca.- Los agentes presores tales como los inhibidores de la síntesis del óxido nítrico han sido empleados en pacientes con choque refractario.

Falla Renal.- El uso temprano de hemofiltración para corregir el desequilibrio electrolítico y remover de la circulación mediadores inflamatorios ha sido empleado para restaurar el volumen circulatorio y mantener una adecuado presión sanguínea y gasto cardíaco para prevenir la falla renal.

Disfunción del tracto gastrointestinal.- Las drogas inotrópicas con propiedades dilatadoras tales como dopexamina actúan selectivamente en la perfusión y oxigenación esplácnica sin embargo aún están en estudio (54,55).

PRONOSTICO

El panorama para el choque séptico es sombrío ya que a pesar de la aplicación de medias terapéuticas novedosas y aparentemente eficaces durante los últimos años, la mortalidad todavía es del 50%. Siendo el síndrome de disfunción orgánica múltiple la principal causa de muerte en las unidades de cuidados intensivos.

El promisorio desarrollo en el campo de la inmunología del choque séptico sugieren la posibilidad de llegar a prevenirlo en un futuro no lejano. Mientras tanto, ha de darse prioridad a la vigilancia constante orientada hacia la detección oportuna del choque, con la finalidad de iniciar en forma temprana la terapéutica adecuada.

Es necesario reconocer, la utilidad que tienen los estudios de gabinete y de laboratorio para establecer un diagnóstico oportuno, así como las ventajas que proporcionan el inicio temprano de la alimentación enteral y un adecuado empleo de las medidas que bloquean la respuesta inflamatoria maligna que lleva a la falla orgánica múltiple en estos pacientes.

En la actualidad es de vital importancia el diagnóstico temprano y oportuno de los pacientes con choque séptico, dado que un retraso en el tratamiento, conlleva a un mayor deterioro orgánico, con un pronóstico mortal, lo cual implica el empleo de recursos materiales, humanos y tecnológicos con un alto costo monetario.

Cuadro 1. TERMINOLOGIA DE SEPSIS Y SINDROME DE SEPSIS.

Bacteriemia	Presencia de bacterias viables en la circulación, confirmada por hemocultivo.
Sepsis	Sospecha de infección más taquicardia ¹ , taquipnea ¹ , hiper o hipotermia ¹ y, alteraciones en la fórmula blanca.
Síndrome séptico	Sepsis más datos de perfusión orgánica alterada (al menos uno de los siguientes datos: cambios agudos en el estado mental ² , oliguria, aumento de lactato o hipoxemia).
Choque séptico temprano	Síndrome séptico más hipotensión arterial ³ o mal llenado capilar que responde de inmediato a cargas rápidas de líquidos o a intervenciones farmacológicas, o a ambos procedimientos.
Choque séptico refractario	Síndrome séptico más hipotensión arterial ³ o mal llenado capilar que duran más de una hora y que no responden a cargas rápidas de líquidos ni a otras intervenciones farmacológicas, y que requiere por ello el apoyo con vasopresores.
Síndrome de disfunción orgánica múltiple	Cualquier combinación de coagulación intravascular diseminada, insuficiencia respiratoria progresiva, insuficiencia renal, insuficiencia hepatobiliar o disfunción aguda del sistema nervioso central ² .

1 Taquicardia: neonatos y lactantes, FC mayor de 160/min; preescolares y niños mayores, mayor de 150/minuto. Taquipnea: neonatos y lactantes, FR mayor de 60/min; preescolares y niños mayores, mayor de 50/minuto.

Hipertermia mayor de 38°C, hipotermia menor de 36° C (rectal).

2 Reducción de puntuación basal de la Escala de Coma de Glasgow >3 puntos.

3 Presión sistólica: lactantes y preescolares: menor de 65 mm Hg, niños mayores, menor de 75 mm Hg o inferior a la quinta percentila para la edad.

Cuadro 2. NUEVOS CONCEPTOS

SINDROME DE REACCION ANTIINFLAMATORIA CONMPENSATORIA (CARS): HLA-DR en monocitos mayor del 30% y disminución de la habilidad de monocitos para producir citocinas inflamatorias, tales como Factor de necrosis tumoral alfa o Interleucina 6.

SINDROME DE RESPUESTA ANTAGONISTA MIXTA (MARS): Secuelas de Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en pacientes con CARS.

Bone R.C, Grodzin C. Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the disease process. Chest 1997; 112:235-43.

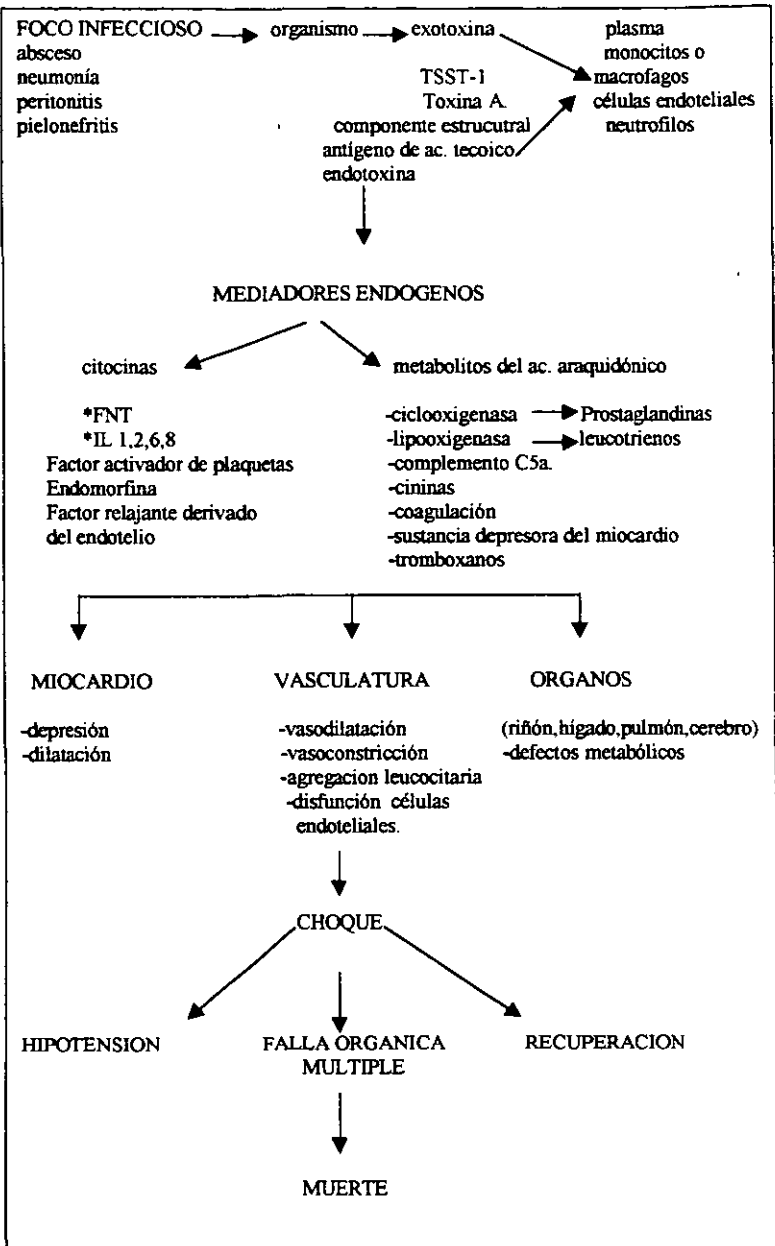
CUADRO 3. FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE SEPSIS Y CHOQUE SÉPTICO

Relacionados con el huésped	Relacionados con el tratamiento
<p>Extremos de la vida</p> <p>Desnutrición</p> <p>Inmunodeficiencias y neoplasias</p> <p>Enfermedades crónicas:</p> <ul style="list-style-type: none">-Diabetes Mellitus-Insuficiencia renal crónica-Cardiopatías cianógenas-Enfermedades hepáticas	<p>Intervenciones quirúrgicas extensas</p> <p>Procedimientos invasivos</p> <p>Antimicrobianos de amplio espectro</p> <p>Hipotermia</p> <p>Medio hospitalario</p> <p>Inmunosupresión:</p> <ul style="list-style-type: none">-Citotóxicos-Esteroides-Radiaciones

CUADRO 4. AGENTES QUE CAUSAN SEPSIS Y CHOQUE SEPTICO

RECIEN NACIDOS.	Enterobacterias. Streptococo beta-hemolítico del grupo B Listeria monocytogenes
LACTANTES Y PREESCOLARES	Haemophilus influenzae Streptococcus pneumoniae Staphylococcus aureus
ESCOLARES Y ADOLESCENTES	Streptococcus pneumoniae Neisseria meningitidis Staphylococcus aureus
PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIAS .	Enterobacterias. Staphylococcus aureus Especies de pseudomonas Cándida albicans y otros hongos.

FIGURA 1. SECUENCIA DE EVENTOS PATOGENICOS .



Franklin H. Epstein MD. Pathogenetic mechanism of septic shock. The New England Journal of Medicine. May 20, 1993.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

CUADRO 5. LISTA DE MOLECULAS PRONFLAMATORIAS Y ANTIINFLAMATORIAS

Proinflamatorias

TNF-alfa
 IL-1b
 IL-6
 IL-15
 Neutrófilo elastasa
 Interferón gama
 Proteínas
 MCP-1

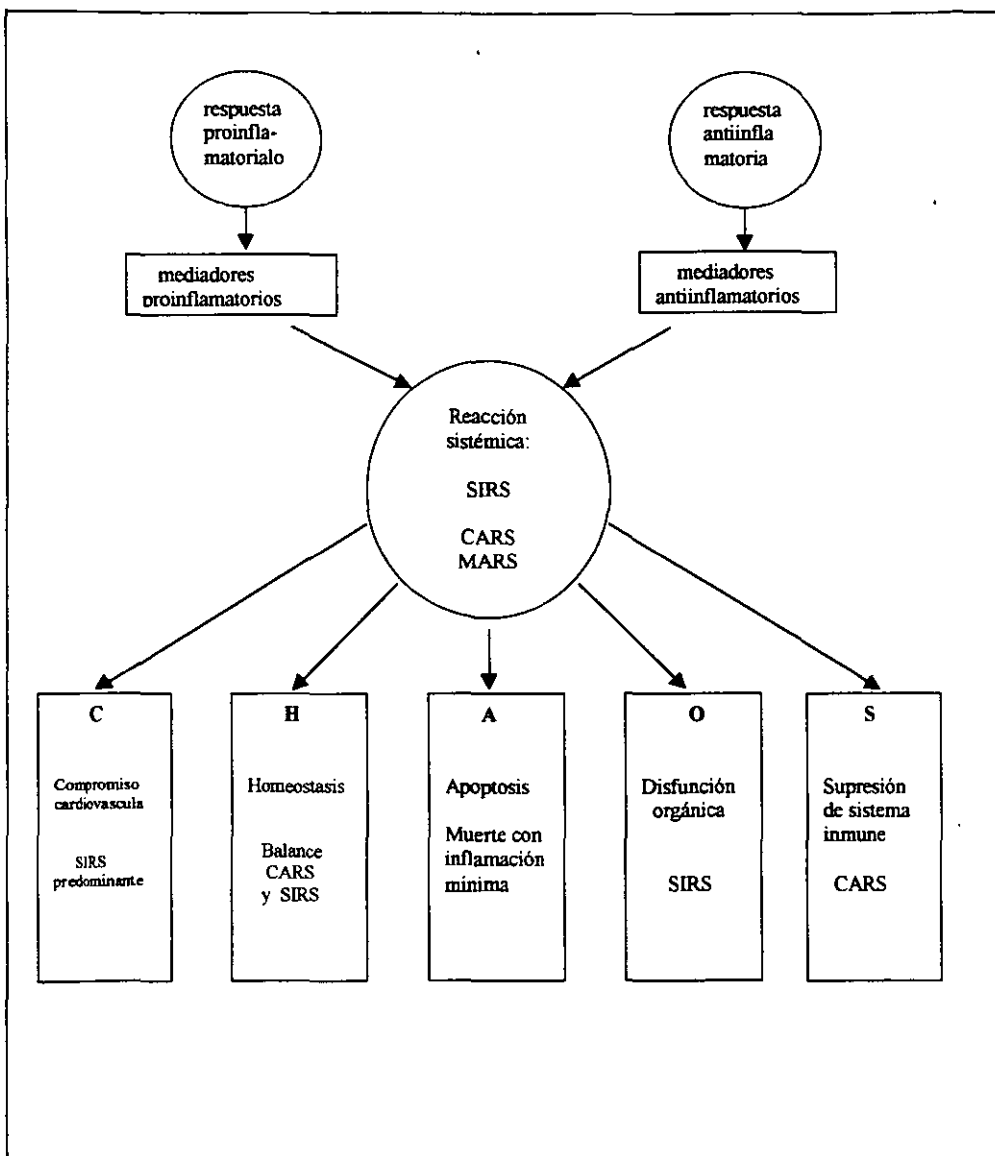
 MCP-2
 Factor inhibidor de leucemia
 Tromboxanos
 Factor activador de plaquetas
 Moléculas de adhesión soluble
 Neuropeptidos vasoactivos
 Fosfolipasa A2
 Tirosinasa
 Factor activador de plasminógeno
 Radicales libres
 CD14
 Prostaciclina
 Prostaglandinas

Anti-inflamatorias

IL-4
 IL-10
 IL-12
 IL-13
 Receptor de interleucina tipo II
 Factor B de transformación de crecimiento
 Epinefrina
 Receptores de factor de necrosis tumoral soluble.
 Antagonista B4 de leucotrienos
 CD14 recombinante soluble
 Proteínas unidas a lipopolisacáridos

Roger C. Bone, Sepsis. A New hypothesis for pathogenesis of the disease process. CHEST 1997;112; 235-43.

Figura.2 NUEVOS CONCEPTOS DE LAS SECUELAS CLINICAS DE SEPSIS



Bone R. Grodzin C. Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the disease process. Chest. 1997; 112:235-43.

Cuadro 6. CALCULO DE VARIABLES HEMODINAMICAS

Contenido arterial de O₂: $CaO_2 = (Hb \times 1.34 \times SaO_2) + (PaO_2 \times 0.0031)$
normal : 19-21

Contenido de la mezcla venosa de O₂ $CvO_2 = Hb \times 1.34 \times SvO_2 + (PvO_2 \times 0.0031)$
normal : 14-16

Diferencia arteriovenosa $Da-vO_2 = CaO_2 - CvO_2$ normal: 3-5

Indice de extracción de oxígeno= $IEO_2 = \frac{Da-vO_2 \times 100}{CaO_2}$ normal: 25 – 30%

Indice cardiaco $IC = \text{gasto cardiaco} / SC$ normal: 3.5-5.5

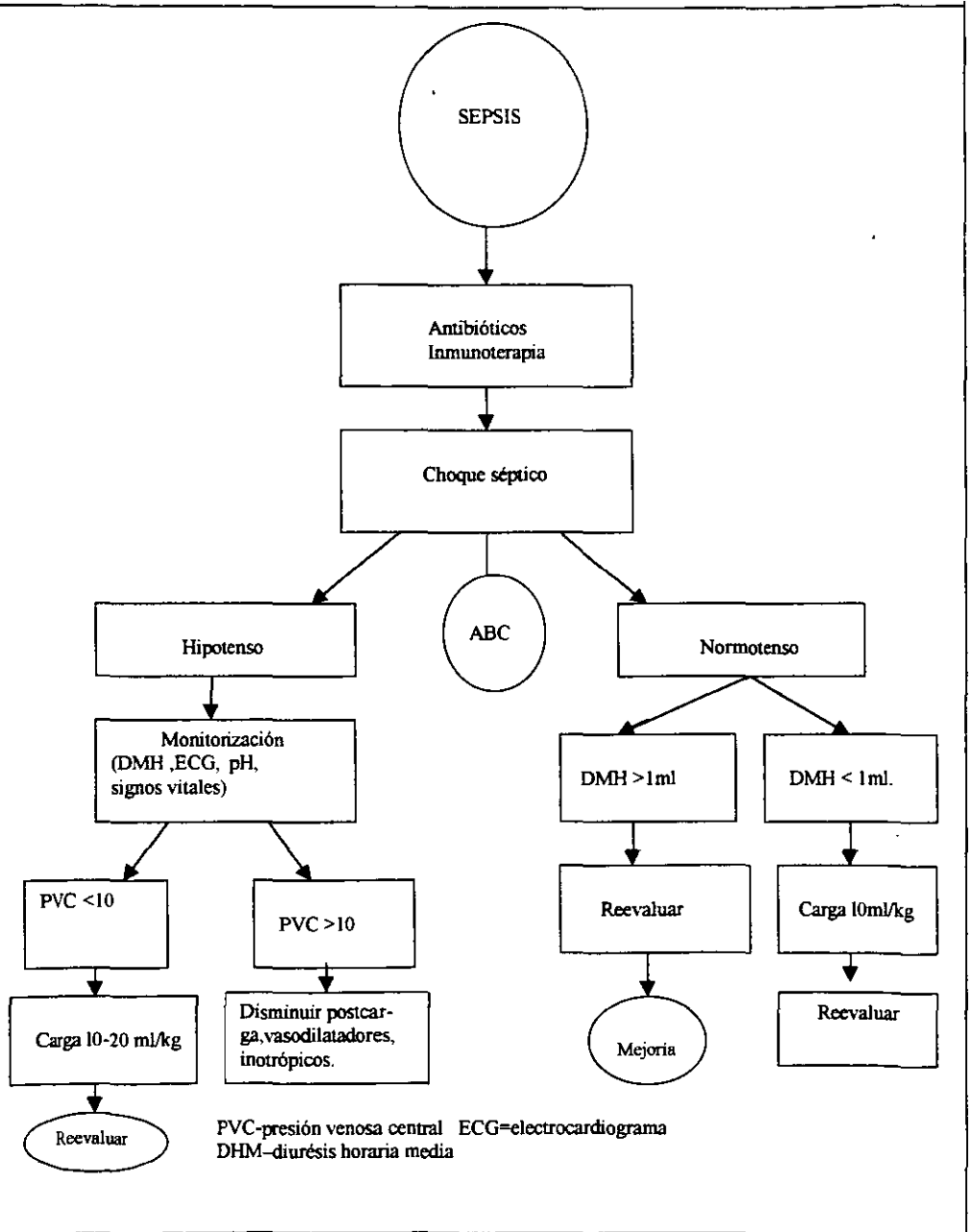
Disponibilidad de oxígeno= $DO_2 = CaO_2 \times IC \times 10$ normal: 620 ± 50

Consumo de oxígeno $Vo_2 = IC \times Da-vO_2 \times 10$ normal: 120-200

Indice de resistencias vasculares sistémica $IRVS = \frac{79.9 \text{ (PAM-PVC)}}{IC}$ N-800-1200

IC

FIGURA 3. FLUJOGRAMA DE MANEJO EN EL CHOQUE SEPTICO



**Cuadro 7. ANTIMICROBIANOS EN EL CHOQUE SEPTICO.
TRATAMIENTO EMPIRICO**

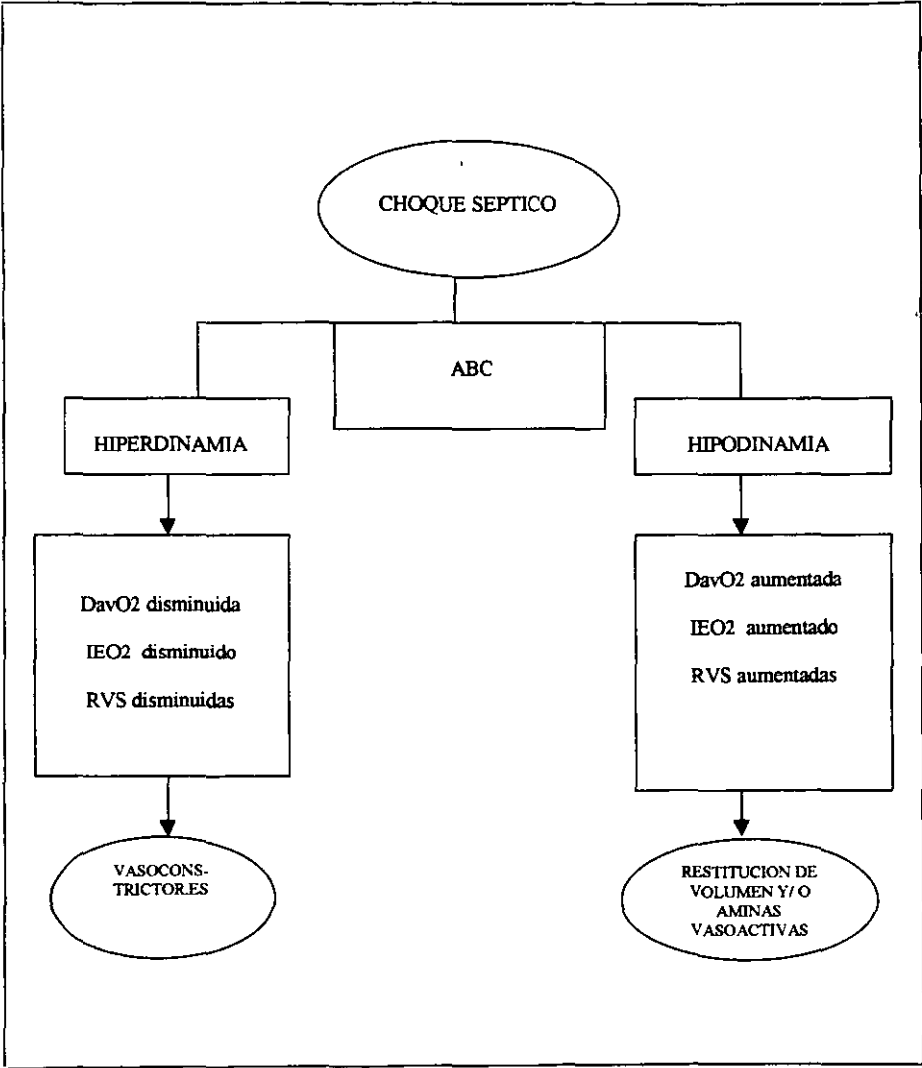
Recién nacidos hasta dos meses	Ampicilina + amikacina o cefotaxima
Lactantes y preescolares con meningitis	Ampicilina + cloranfenicol o cefotaxima + Aminoglucósidos
Escolares en adelante	Cefalosporina + aminoglucósido
Inmunodeficiencias	Dicloxacilina o cefalotina o cefuroxima + amikacina
Infección hospitalaria	Dicloxacilina o cefatolina o amikacina+ ceftazidima

CUADRO 8 . MEDICAMENTOS INOTROPICOS Y VASOACTIVOS UTILIZADOS EN EL CHOQUE SEPTICO.

MEDICAMENTOS	MECANISMOS DE ACCION	DOSIS microgramos/ kg /min	EFFECTOS
Dopamina	Dopaminérgico beta 1, alfa 1	2-4 4-10 11-20	Vasodilatador renal inotrópico vasoconstrictor periférico
Dobutamina	beta 1	1-20	Inotrópico vasodilatación taquicardia y extrasístoles
Epinefrina	beta alfa	0.05-2	Inotrópico taquicardia Disminución de flujo renal arritmias
Norepinefrina	Beta agonista	0.05-2	Inotrópico constrictor profundo Incremento de la presión intracraneana
Amrinona	Inhibidor fosfodiesterasa.	5-10	inotrópico vasodilatación cronotrópico

Shoemaker, Ayres, Grenovk. Tratado de medicina crítica y terapia intensiva. 3ª. ed. Panamericana, 1996. pág.591

FIGURA 4. MANEJO DE CHOQUE SEPTICO



BIBLIOGRAFIA

- 1.-Santos Preciado José. Infectología. Temas Selectos de Pediatría Asociación Mexicana de Pediatría. Interamericana 1998; 155-226
- 2.-Rodríguez Sánchez Romeo, Urgencias en Pediatría. 4ta.ed. México:Mc-Graw Hill Interamericana , 1996.
- 3.-Benítez . M. Romero C, Pedraza A. Choque séptico: Fisiopatología y alternativas terapéuticas actuales. Rev Iberolat C Int 1993; 2(4) :173-183.
- 4.-Bone R. Let's agree on terminology: definitions of sepsis. Crit Care Med. 1991;19: 973-976.
- 5.-Bone R. Sepsis, the sepsis syndrome , multi-organ failure: A plea for comparable definitions. Annals of Internal Medicine . 1991; 114: 332-333.
- 6.-Rayón A. Análisis costo-beneficio en el manejo del paciente con choque séptico. Rev Iberolat C Int. 1998. 7 (4): 109-15.
- 7.-Véliz-Pintos R.Pérez H.Evaluación de un algoritmo para el manejo de niños con chock séptico . Revista Mexicana de Pediatría ,1994 ; 267-271.
- 8.-Danner R. Elin R, et cols. Endotoxemia in human septic shock. Chest 1991;99:169- 75.
- 9.-Bone RC: Inhibitors of complement and neutrophils: A critical evaluation of their role in the treatment of sepsis. Crit Care Med 1992;20: 891-898
- 10.-Society of Critical Care Medicine. Current concepts in Pediatric Critical Care 1999.
- 11.- Clouser Michel P. The Inflammatory Cytokines .New Developments in the Pathophysiology and Treatment of Septic Shock. Drugs 1996;52: 9-17.
- 12.-Bone R: Phospholipids and their inhibitors: A critical evaluation of their role in the treatment of sepsis. Crit Care Med 1992; 20: 884-890.

- 13.- Pinsky M, Vincent J.L., Kahn R. Serum cytokine levels in human septic shock. *Chest* 1993;103:565-75.
- 14.-Krafte-Jacobs Brian, Bock Glenn. ,Circulating erythropoietin and interleukin-6 concentrations increase in critically ill children with sepsis and septic shock .*Crit Care Med* 1996; 24, 3: 1455-1459.
- 15.-Samson L, Allen U. et cols. Elevated interleukin –1 receptor antagonist levels in pediatric sepsis syndrome. *J Pediatr* 1997; 131: 587-91.
- 16.-Cannon Joseph G, Tompkins Ronald. Circulating interleukin –1 and tumor necrosis factor in septic shock and experimental endotoxin fever. *The Journal of Infectious Diseases* 1990;161:79-84.
- 17.-Dhainaut A, Vine J.L. Richard C , CDP571, a humanized antibody to human tumor necrosis factor -&:Safety, pharmacokinetics, immune response, and influence of the antibody on cytokine concentrations in patients with septic shock . *Care Med* 1995;23:1461-1469
- 18.-Doughty L, Kaplan S, Carcillo J. Inflammatory cytokine and nitric oxido responses en pediatric sepsis and organ failure. *Crit Care Med.* 1996;24:1137-1143.
- 19.-Beutler B, Grau G. Tumor necrosis factor in the pathogenesis of infectious diseases. *Crit Care Med* 1993; 21:S423-S435.
- 20.-Krafte-Jacobs Brian , Brill Richard. Increased circulating thrombomodulin in children with septic shock. *Crit Care Med.* 1998, 26:933-938.
- 21.-Abul K. Abbs. *Inmunologia celular y molecular*. Mc. Graw Hills. España 2ª. ed, 1999.
- 22.-Bone R. Grodzin C. Sepsis: Anew hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997; 112:235-43
- 23.-Tuchs Schmidt J, Oblitas D, Fried J: Oxygen consumption in sepsis and septic shock. *Crit. Care Med.* 1991;198:664-669

- 24.-Eatter James M., Wilmore Douglas W. Metabolic Responses to Sepsis and Septic Shock 1998.
- 25.-Edwards J: Oxygen transport in cardiogenic and septic shock. Crit Care Med 1991; 19:658.
- 26.-Epstein F. Mechanisms of disease. Crit Care Med. 1993. 328;20: 1471-1477
- 27.-Quezado M.N. and Natanson Charles: Systemic Hemodynamic Abnormalities and Vasopressor Therapy in Sepsis and Septic Shock. Am J of Kidney Dis 1992; 20: 214-222.
- 28.-Shoemaker W, Appel P. Kram H. Sequence of physiologic patterns in surgical septic shock. Crit Care Med 1993; 21: 1876-1889.
- 29.-Rogers Mars C. Text book of Pediatric Intensive Care. Williams and Wikins. ea ed. 1999.
- 30.-Lynn W, Cohen J. Adjunctive therapy for septic shock: A review of experimental approaches . Clinical Infections Diseases 1995;20:143-50
- 31.-Voerman, Huiertus J., M.D.; Coen D:A: Stehouwer, M:D;, et al: Plasma endothelin levels are increased during septicshock. Crit Car Med 1992; 20: 1097-1101.
- 32.-Brian Krafte-Jacobs, Richard Brill, et al: Circulating methemoglobin and nitrite/nitrate concentrations as incators of nitric oxide overproduction in critically ill children whit septic shock. Crit Car Med 1997; 25: 1588-1593.
- 33.-Spack L, Haven P, Griffith O. Measurements of total plasma nitrite and nitrate in pediatric patient with the systemic inflammatory response syndrome. Crit Care Med 1997;25: 1071-1078.
- 34.-Roger R.C: A Critical Evaluation of New agents for the treatment of Sepsis. J.A.M.A. 1991; 266: 1686-1691.
- 35.-Giroir B. Mediators of septic shock: New approaches for interrupting the endogenous inflammatory cascade. Crit Care Med 1993, 21: 780-789.

- 36.-Slotman GJ, Fisher CJ et al: Demetrial effects of high-dose methylprednisolone sodium succinate on serum concentrations of hepatic and renal function indicators in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 1993; 21: -191-195.
- 37.-Hinshaw L, Peduzzi P, et al. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med* 1987; 317: 659-65.
- 38.-Cohen J, Carlet J. An international, multicenter, placebocontrolled trial of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor- α in patients with sepsis. *Crit Care Med* 1996; 24: 1431-1440.
- 39.-Ziegler EJ, Fisher CJ., et al: Treatment of Gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1^a human monoclonal antibody against endotoxin: *N Engl J Med* 1991; 324 :429-36.
- 40.-Lynn William A. And Cohen Jonathan. Adjunctive therapy for septic shock: a review of experimental approaches . *Clinical Infectious Diseases* 1995;20:143-58
- 41.-Mancilla J. Arredondo J.L. Avances y promesas en la inmunoterapia de sepsis neonatal. *Bol Med Hosp Infant . Mex.* 1999; 56: 109-119.
- 42.-Englich L, Mohr M, Roth A. Effects of early treatment with immunoglobulin on critical illness polyneuropathy following multiple organ failure and gram-negative sepsis. *Intensive Care Med* 1997. 23; 1144-1149.
- 43.-Hannemann L., Rienhart K, Grenzen O. Comparison of dopamine to dobutamine and norepinephrine for oxygen delivery and uptake in septic shock. *Crit Care Med* 1995; 23: 1962-1970.
- 44.-Phil Barton, Jorge García, et al: Hemodynamic Effects of 1V Milrinone Lactate in Pediatric Patients With Septic Shock. *CHEST* 1996; 109: 1302-12.
- 45.-Showmaker, Ayres, Grenak, *Tratado de medicina critica y terapia intensiva* .3^a. ed. Panamericana, 1996.

- 46.-Mink RB, Pollack MM.: Effect of blood transfusion on oxygen consumption in pediatric septic shock. Crit Care Med 1990; 10:1087-1090
- 47.-Carcillo Joseph A, Davis Alan L. Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. JAMA , 1991;266:1242-1245.
- 48.- Lorente J.A, Landin L, Pablo R. L-arginina pathway in the sepsis syndrome. Crit Care Med 1993;21:1287-1295
- 49.-Petros A,Bennett D: Effect of nitric oxide synthase inhibitors on hypotension in patients with septic shock. Lancet 1991;338: 1557-58.
- 50.-Cobb JP: Nitric oxide as a target for therapy in septic shock. Crit Care Med 1993; 9:1261-1263.
- 51.-Schexnayder,Stephen. Pediatric Septic Shock Pediatrics in Review 1999; 20:303-308.
- 52.-Proulx F, Fayon M, Farrell C.Epidemiology of Sepsis and Multiple organ Dysfunction Syndrome in Children. Chest 19996;109:1033-37.
- 53.-Doughty L. Carcillo J. Kaplan S. Plasma nitrite and nitrate concentrations and multiple organ failure in pediatric sepsis. Crit Care Med 1998: 26;157-162.
- 54.-Evans T. Smithies M. ABC of intensive care. Organ dysfunction. BJMm 1999;318;1606-1609.
- 55.-Edwards JD: Predicting outcome from sepsis. Crit Care Med. 1993;12:1819-1820.