

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



**“LACTATO Y SATURACIÓN VENOSA DE OXÍGENO COMO PRONÓSTICO
DE MORTALIDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNOSTICO DE
CHOQUE SÉPTICO”**

HUGO RENÉ SAZO TOVAR

Tesis

Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría

Abril 2016



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El Doctor: Hugo René Sazo Tovar

Carné Universitario No.: 100020144

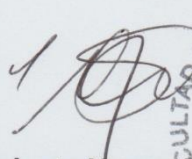
Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el trabajo de tesis **"LACTATO Y SATURACIÓN VENOSA DE OXÍGENO COMO PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE CHOQUE SÉPTICO"**


Que fue asesorado: Dr. Ricardo Alfonso Menéndez Ochoa

Y revisado por: Dr. Ricardo Alfonso Menéndez Ochoa

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para abril 2016.

Guatemala, 06 de abril de 2016


Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado


Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs



Oficio No. CEPP/HR/132-2013
Guatemala, 22 de abril de 2013

Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc
Docente Responsable Maestría de Pediatría
Universidad San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Hospital Roosevelt

Estimado Doctor Berganza:

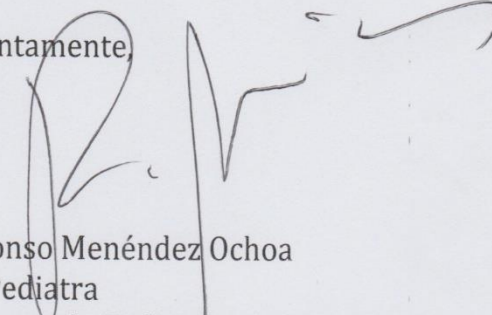
Reciba un cordial saludo, el motivo de la presente es para informarle que he sido ASESOR del trabajo de tesis titulado:

NIVELES DE LACTATO Y SATURACIÓN VENOSA DE OXIGENO COMO PRONOSTICO DE MORTALIDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE CHOQUE SEPTICO EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS E INTERMEDIOS DEL HOSPITAL ROOSEVELT

Realizado por el estudiante **Hugo René Sazo Tobar**, de la Maestría de Pediatría, el cual ha cumplido con todos los requerimientos para su aval.

Sin otro particular, me suscribo.

Atentamente,



Dr. Ricardo Alfonso Menéndez Ochoa
Pediatra
Departamento de Pediatría
Hospital Roosevelt
ASESOR

RAMO/vivian
c.c. archivo



Oficio No. CEPP/HR/131-2013
Guatemala, 22 de abril de 2013

Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc
Docente Responsable Maestría de Pediatría
Universidad San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Hospital Roosevelt

Estimado Doctor Berganza:

Reciba un cordial saludo, el motivo de la presente es para informarle que he sido REVISOR del trabajo de tesis titulado:

NIVELES DE LACTATO Y SATURACIÓN VENOSA DE OXIGENO COMO PRONOSTICO DE MORTALIDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE CHOQUE SEPTICO EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS E INTERMEDIOS DEL HOSPITAL ROOSEVELT

Realizado por el estudiante **Hugo René Sazo Tobar**, de la Maestría de Pediatría, el cual ha cumplido con todos los requerimientos para su aval.

Sin otro particular, me suscribo.

Atentamente,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'R. Menéndez Ochoa', written over the typed name and title.

Dr. Ricardo Alfonso Menéndez Ochoa
Pediatra
Departamento de Pediatría
Hospital Roosevelt
REVISOR

RAMO/vivian
c.c. archivo

INDICE

RESUMEN	I
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. ANTECEDENTES	3
III.OBJETIVOS.....	33
IV. MATERIAL Y METODOS	34
V. RESULTADOS	42
VI. DISCUSION Y ANALISIS	48
VII. BIBLIOGRAFIA	51
VIII. ANEXOS.....	56

ÍNDICE DE TABLAS

	Páginas
Tabla 5.1-----	44
Tabla 5.2-----	44
Tabla 5.3-----	44
Tabla 5.4-----	44
Tabla 5.5-----	44
Tabla 5.6-----	45
Tabla 5.7-----	45
Tabla 5.8-----	45
Tabla 5.9-----	45
Tabla 5.10-----	45
Tabla 5.11-----	46
Tabla 5.12-----	46
Tabla 5.13-----	46
Tabla 5.14-----	46
Tabla 5.15-----	46
Tabla 5.16-----	47
Tabla 5.17-----	47
Tabla 5.18-----	47
Tabla 5.19-----	47
Tabla 5.20-----	47

ÍNDICE DE GRÁFICAS

	Páginas
Grafica No.1-----	42
Grafica No.2-----	42
Grafica No.3-----	43
Grafica No.4-----	43

RESUMEN

Mundialmente se reportan elevadas tasas de morbilidad y mortalidad por Sepsis en todas las edades, y en los últimos 15 años ha escalado altos peldaños como causa de defunciones en edades pediátricas. Se atribuyen al Shock Séptico cifras de mortalidad que oscilan entre el 20 y 80% en las unidades de atención al grave

El objetivo principal fue determinar los niveles de lactato y saturación venosa asociados con mayor mortalidad los cuales fueron de 6.6 mmol/litro y 66% de saturación venosa de oxígeno respectivamente, se asociaron a mayor mortalidad, múltiples estudios los cuales algunos son mencionados en el marco teórico, han indicado que son buenos parámetros para evidenciar si el paciente respondió adecuadamente a las medidas terapéuticas que se brindaron.

El promedio de edad de los pacientes fallecidos fue de 1.5 años, el origen infeccioso del choque séptico más frecuente fue la neumonía. El porcentaje de mortalidad por choque séptico fue de 34%, así también el promedio de días de hospitalización en los pacientes fallecidos fue de 9 días. Fue un estudio descriptivo prospectivo longitudinal que se realizó durante el año 2,011 en el Hospital Roosevelt, como muestra se tomó a la población total de pacientes con este diagnóstico, la cual fue de 144 pacientes con un total de 49 pacientes fallecidos.

I. INTRODUCCIÓN

La sepsis es la causa más frecuente de muerte en todo el mundo de acuerdo con lo planteado por la Organización Mundial de la Salud, recientes estadísticas de los Estados Unidos reportan una incidencia anual de sepsis severa de 0,56casos /1000 niños con una mortalidad del 10,3 %.(3). La incidencia de sepsis se ha incrementado en los últimos 20 años, esto se debe a la mayor supervivencia de los pacientes con traumatismos, quemaduras, cáncer e inmunodeficiencia. A pesar de disponer de nuevos métodos diagnósticos, antibióticos de última generación y tratamientos más novedosos, la morbimortalidad de la sepsis es aún muy alta.(1.3), en Estados Unidos se calcula que es la 13 causa de muerte en niños mayores de 1 año y la novena en menores de un año, la respuesta inflamatoria sistémica secundaria a infección se denomina sepsis, se caracteriza desde el punto de vista clínico por taquicardia, taquipnea, alteraciones en la regulación de la temperatura, disminución de la resistencia vascular sistémica, leucocitosis o leucopenia.(1)(2)

Si bien la búsqueda de variables sustitutas del gasto cardíaco (GC) más sensibles ha sido el propósito de muchas investigaciones, estas han chocado con el hecho de que su aplicación pueda ser factible en diversos escenarios, sobre todo en ambientes fuera de las unidades de cuidados intensivos, sobre la base de que la duración y gravedad de la hipoxia tisular se relaciona directamente con incrementos de la mortalidad.(44,45,46)

Si bien por las características propias del paciente, se han llevado a los departamentos de emergencias herramientas más sensibles para la detección de estos estados de hipoperfusión, como es la medición de la SvcO₂ que ha demostrado su utilidad en la reducción de la mortalidad en este grupo de pacientes; en el niño, primero por la dificultad de los accesos venosos que hace compleja la instauración de vías vasculares centrales, la buena respuesta a la reanimación con fluidos, así como las características propias de los departamentos de emergencias pediátricos, la piedra angular en la detección

de estos estados siguen siendo aún los simples pero importantes elementos clínicos y de laboratorio que traducen hipoperfusión tisular (ritmo diurético, oximetría pulso, llene capilar, estado mental, temperatura diferencial, calidad de los pulsos, presión sanguínea) además de la brecha aniónica, la acidosis metabólica y el nivel de lactato.^(44,45,46)

Recientemente, crece la atención hacia la medición de la ScvO₂. River demostraron que en pacientes en estado de hipoperfusión inducida por sepsis la aplicación de una terapéutica temprana dirigida por objetivos en las primeras 6 h en el departamento de emergencia, mejoraba evidentemente la mortalidad. Dicha terapéutica, incluye la ScvO₂ ≥ 70 % como unos de los puntos para alcanzar en la reanimación.^(44,45,46)

En el hospital Roosevelt en el departamento de pediatría durante el año 2009 el total de pacientes que fueron ingresados al centro fueron de 6420, del total de estos pacientes 150 fueron ingresados con los diagnósticos de sepsis, choque séptico, de los cuales el principal foco infeccioso fue neumonía, artritis y síndrome diarreico agudo respectivamente. De todos los pacientes, 63 fallecieron que corresponde a 42% del total que ingresaron con estos diagnósticos.⁽⁴⁸⁾

II. ANTECEDENTES

Shock Séptico en Pediatría

A pesar de los avances terapéuticos, la mortalidad del shock séptico sigue siendo muy elevada. En niños el tratamiento agresivo precoz de la sepsis con una antibioterapia adecuada y expansión con líquidos y fármacos vasoactivos es el factor más importante para disminuir la mortalidad, se presentan conceptos sobre shock séptico, clasificación y tratamiento en pediatría según los criterios actuales.⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾⁽¹²⁾

- a. Aproximadamente el 25% de todas las admisiones hospitalarias son por infecciones.⁽⁹⁾
- b. El 5% de los niños ingresados por patologías no infecciosas pueden adquirir una infección nosocomial.⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾⁽¹²⁾

Sepsis

Está caracterizada por la asociación del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) con un sitio de infección demostrado, aunque el hemocultivo no sea necesariamente positivo.⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾⁽¹²⁾

Infección: respuesta inflamatoria a la presencia de microorganismos o la invasión de tejidos del huésped normalmente estériles.⁽¹⁰⁾

Bacteriemia: Presencia de bacterias viables en la Sangre.⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹³⁾

S.I.R.S. Respuesta inflamatoria Sistémica a diversas agresiones clínicas graves.

Está caracterizada por dos o más de los siguientes hechos:

- a. Temperatura $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ó $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$
- b. Frecuencia Cardíaca > 90 latidos / minuto
- c. Frecuencia Respiratoria > 20 respiraciones/ minuto ó $\text{PaCO}_2 < 32$ Toor
- d. Leucocitos >12.000 ó $<4.000/\text{mm}^3$, ó más de 10% de cayados. ^{.(10)(12)}

S. I. R. S. Adecuación de parámetros a los diferentes grupos de edad

Edad	F. Respiratoria	F. Cardíaca	Temperatura	Conteo de leucocitos, banda
15 años	20/min	90/min	38 o 36 °C	12X10 ⁹ /L, 4X10 ⁹ /L, O,1b
12-15 años	25/min	100/min	38.5 o 36 °C	12X10 ⁹ /L, 4X10 ⁹ /L, O,1b
5-12 años	30/min	120/min	38.7 o 36 °C	12X10 ⁹ /L, 4X10 ⁹ /L, O,15b
2-5 años	35/min	130/min	39 o 36 °C	15X10 ⁹ /L, 4X10 ⁹ /L, O,15b
1-2 años	40/mjn	140/min	39 o 36 °C	15X10 ⁹ /L, 4X10 ⁹ /L, O,15b
1-12 meses	45/min	160/min	38,5 o 36 °C	15X10 ⁹ /L, 4X10 ⁹ /L, O,20b
1 mes	60/min	190/min	38 o 35,5 °C	20X10 ⁹ /L, 4X10 ⁹ /L, O,25b
5 días	60/min	190/min	38 o 35,5 °C	35X10 ⁹ /L, 4X10 ⁹ /L, O,30b

(11)

Shock séptico

Definido como infección con hipertermia o hipotermia, taquicardia (puede estar ausente en hipotermia) y alteración del estado mental, en presencia al menos de uno, pero usualmente más, de los siguientes signos:

- Llenado capilar relampagueante (Shock caliente)
- Prolongación >2 segundos del llenado capilar (Shock frío).
- Disminución de los pulsos periféricos comparados con el central (Shock frío).
- Extremidades frías o moteadas (Shock frío).
- Disminución de la diuresis < 1 ml/Kg/h
- Hipotensión: No es necesaria para el diagnóstico del Shock Séptico. Es Tardía (Shock Descompensado).⁽¹²⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾

Medicine Clinical Guidelines for hemodynamic support of neonates and children with septic shock. (Jun. 2002).

Definió actualmente el Shock acorde a la respuesta terapéutica:

- Shock Refractario a Fluidos/Resistente a Dopamina
- Shock Resistente a Catecolaminas
- Shock Refractario.⁽¹²⁾⁽¹³⁾

Fallo Multiorgánico

- a. Definido como todo paciente con más de un órgano en fallo.
- b. A mayor número de órganos en fallo, mayor riesgo de mortalidad
- c. Más frecuente en pacientes con Shock Séptico en que hubo demora en la resucitación y/o terapia inadecuada.
- d. Puede observarse también en pacientes con inmunodeficiencia primaria o adquirida la cual impide la erradicación de la infección. (12)(14)

Shock Séptico. Consecuencias cardiovasculares

- a. Disfunción miocárdica.
- b. Alteraciones del tono vascular.
- c. Anomalías de la permeabilidad capilar.
- d. Metabolismo y liberación de O₂ anormal. (12)

En el shock séptico el gasto cardiaco (GC) se mantiene por:

- a. Aumento de las presiones intramiocárdicas.
- b. Taquicardia.
- c. Dilatación ventricular. (11) (12)

Shock Séptico. Cardiodepresión (2 Teorías)

a.- Descenso global de la perfusión miocárdica → daño isquémico. En niños con choque séptico por meningococo los niveles de Troponina CI, correlacionan inversamente con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FeVI). Estudios en adultos con choque séptico han demostrado un flujo coronario N o ↑, con ↓ de la extracción de O₂ (metabolismo anormal del miocito más que liberación inadecuada de O₂). Isquemia miocárdica celular secundaria a anomalías microcirculatorias. (12)(13)

b.-Substancias depresoras de miocardio:

1. Atenúan la respuesta a catecolaminas.
2. Atenúan la respuesta contráctil. ⁽¹²⁾

El ventrículo izquierdo (VI) en Sepsis y Shock Séptico

- a. La disminución de la contractilidad es el factor principal de la depresión miocárdica en sepsis.
- b. La depresión miocárdica alcanza su pico en los primeros días del shock séptico y se resuelve en 7 a 10 días en los sobrevivientes. ⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹²⁾

Otras causas de cardiomiodepresión en shock séptico

- a. Acidosis.
- b. Anemia.
- c. Hipoxemia.
- d. Hipocalcemia.
- e. Hipofosfatemia. ⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾

La teoría predominante ha sido que la sepsis representa una incontrolada respuesta inflamatoria. Una conferencia de consenso se define la sepsis como " el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica que se produce durante la infección. " ^{(11)(12)(18) (19)}

Numerosos estudios se llevaron a cabo los agentes que bloquean la cascada inflamatoria - corticosteroides, los anticuerpos antiendotoxina ,antagonistas de factor de necrosis tumoral (TNF) , antagonistas de receptor de la interleucina-1, y otros agentes. El fracaso de los antiinflamatorios ha llevado a los investigadores a preguntarse si la muerte en pacientes con sepsis se debe por resultados no controlados de inflamación. ⁽¹¹⁾⁽¹³⁾⁽¹⁸⁾

Evaluar un tratamiento para la sepsis es difícil debido a la heterogeneidad de los pacientes y las altas tasas de sepsis con cultivo negativo.

La interpretación es complicada, porque el análisis de los resultados genera estratificaciones que no han sido definidos de forma prospectiva. La teoría de que la muerte por sepsis es atribuible a un sistema inmune estimulado, se basó en estudios en animales que no parecen reflejar el cuadro clínico de humanos.⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁽¹⁸⁾

Estos estudios utilizaron dosis elevadas de endotoxina o bacterias y, en consecuencia, los niveles de citocinas circulantes tales como factor de necrosis tumoral α (TNF- α) fueron exponencialmente más altos en los animales que se encontraban con sepsis. En estos estudios, los animales murieron de "tormenta de citoquinas", y los compuestos y macromoléculas que bloquean estos mediadores mejoraron la sobrevivencia.⁽¹³⁾⁽¹⁸⁾

En ciertas formas de sepsis - por ejemplo, meningococemia - niveles circulantes de TNF- α son elevadas y se correlacionan con mortalidad. 20 de 55 de los niños con esta enfermedad infecciosa severa (32 de ellos con infección por *Neisseria meningitidis*), el 91 por ciento tenía niveles elevados en circulación TNF- α .

A pesar de que las citocinas se consideran culpables, también tienen efectos beneficiosos en la sepsis. Estudios en un modelo animal de la peritonitis han demostrado que el bloqueo de TNF- α empeora la sobrevivencia.

La inmunoterapia contra los receptores TNF- α y la interleucina-1 fue fatal en un modelo de sepsis con neutropenia. El papel del TNF- α en la lucha contra la infección ha sido recientemente subrayada por la afirmación de que la sepsis y otras complicaciones infecciosas desarrollada en pacientes con artritis reumatoide que fueron tratados con antagonista de TNF- α .⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾

Una de las grandes interrogantes ha sido el definir porqué algunos huéspedes tienen una reacción inflamatoria local beneficiosa y otros la amplifican y lesionan sus tejidos. Parte de la reacción puede relacionarse con la magnitud de la lesión inicial, la calidad y rapidez de la reanimación y el estado nutricional e inmunitario del huésped al momento del suceso. Los avances recientes en el campo de la genética han abierto la posibilidad de que la variabilidad genética o pleomorfismo del receptor CD, del factor de necrosis tumoral α (FNT- α) y de la interleucina 1 (IL-1) pueda ser la diferencia de la reacción ante un estímulo infeccioso.^{(32),(33)(35)}

Un gran número de mediadores ha participado en la producción del shock séptico. Es muy común que pacientes con infecciones semejantes muestren diferencias significativas en términos de producción de citocinas y de la intensidad de la reacción inflamatoria. Algunos investigadores creen que estas diferencias pueden estar vinculadas con un fondo genético. De hecho, la gran mayoría de los fracasos de los nuevos tratamientos con antiinflamatorios se debe a la incapacidad de identificar el subgrupo de pacientes que se pueden beneficiar de estos tratamientos.^{(32),(33) (35)}

Los agentes microbiológicos productores del shock séptico más frecuentes son las bacterias gramnegativas (44%), seguidas de las grampositivas (37%); el restante 19% lo ocupan los hongos, los virus y otros patógenos no identificados. Las bacterias grampositivas están desplazando a las gramnegativas como productoras de sepsis; el estafilococo coagulasa negativo, meticilina resistente, es el germen que más infecciones ocasiona sobre todo relacionadas con dispositivos invasivos y estancias prolongadas.^{(32)(33) (35)}

Los componentes estructurales de los gérmenes que son la causa de iniciar el proceso séptico tienen importancia no solo en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos sino también de la identificación de los objetivos terapéuticos. Las moléculas o estructuras bacterianas que son reconocidas por el sistema inmunitario innato se han llamado patrones moleculares asociados al patógeno (PMAP) e incluyen las endotoxinas (lipopolisacáridos), peptidoglucanos, ácido lipoteicoico, flagelina y RNA viral.^{(32),(33)}

Estas estructuras son esenciales para la supervivencia de los microorganismos y no experimentan mayores mutaciones. Cuando estos PMAP se unen a un receptor de reconocimiento de patrón, se activan señales intracelulares que originan a su vez la activación de factores controlan la expresión de los genes de respuesta inmunitaria, la liberación de moléculas efectoras como las citocinas. Las citocinas tienen un papel esencial en la respuesta inmunitaria innata y patógeno invasivo. En las bacterias gramnegativas, la endotoxina o lipopolisacárido (LPS) membrana externa de las bacterias gramnegativas está formada por dos capas separadas de la membrana citoplásmica interna por un peptidoglucano.^{(32),(33)(34)}

Los LPS o lípido “A” que es la porción más inmunógena y un cuerpo formado por polisacáridos internos y externos que son constantes en todas las bacterias gramnegativas. La cola o porción terminal (cadena O específica) es particular para cada bacteria gramnegativa. El lípido A sirve como ancla de LPS a la pared celular de la bacteria. Estudios biofísicos de la conformación tridimensional de la estructura del lípido A han revelado que, bajo condiciones fisiológicas, las formas más activas asumen la forma de cono truncado, en tanto que las moléculas inactivas prefieren la forma laminar y progresivamente se vuelven más cilíndricas. ^{.(32),(33)(34)}

Estos cambios conformacionales se correlacionan con la capacidad para activar las membranas del huésped. El modelo mejor estudiado del shock séptico es el producido por las bacterias gramnegativas. Cuando las bacterias gramnegativas mueren, liberan sus LPS al medio, los cuales son captados por un transportador producido por el hígado, la proteína ligadora de endotoxina (PLE) que la presenta más rápido a los macrófagos. La PLE actúa como opsonina; es una proteína de fase aguda de 65 kDa que está presente en la sangre en concentraciones de 2 a 20 µg/ml, pero puede incrementarse hasta 100 µg/ml durante la inflamación sistémica, infección abdominal, sepsis, meningococemia, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa crónica inespecífica. ^{.(32),(33)}

La PLE tiene dos funciones: la primera es facilitar la transferencia de LPS al receptor segunda transferir LPS a las lipoproteínas de alta densidad que neutralizan el LPS. Se establece así un equilibrio dinámico durante la endoxitinemia. La PLE incrementa los efectos celulares de LPS en 30 veces. Algunas pruebas sugieren que la unión de LPS al receptor CD 14 no requiere la presencia de PLE. ^{.(32),(33)(34)}

Nuevos trabajos sugieren que LPS también se une a una proteína llamada proteína bactericida que incrementa la permeabilidad (PBI). Esta proteína es una proteína catiónica de 55 kDa, con una secuencia de aminoácidos de 45% idéntica a la PLE con actividad antimicrobiana.

La PBI es el mayor componente (0.5 a 1%) de las proteínas totales en los leucocitos polimorfonucleares; se localiza primordialmente en los gránulos primarios, pero también en la superficie de los leucocitos. ^{.(32),(33)(34)(35)}

Los monocitos y los eosinófilos también pueden expresar PBI, que se libera durante la activación de los neutrófilos. En concentraciones nanomolares, la PBI tiene una alta citotoxicidad para un gran grupo de bacterias gramnegativas., La PBI tiene una gran afinidad por el lípido A de LPS, lo que incrementa la permeabilidad de la membrana externa, hidrólisis de los fosfolípidos bacterianos, inhibición de la división celular y muerte bacteriana.⁽³²⁾⁽³³⁾⁽³⁵⁾

La PBI o sus fragmentos recombinantes N-terminales inhiben la producción de FNT- α , IL-1, IL-6 e IL-8 por los monocitos, la generación de radicales libres, la liberación de óxido nítrico, la activación del complemento y la expresión de factor tisular por los monocitos y las células endoteliales. Además de la neutralización de LPS, la unión de la PBI a la superficie externa de la membrana bacteriana produce una rápida permeabilización de membrana, activación de las enzimas que degradan los fosfolípidos y peptidoglucanos y, por último, muerte de la bacteria. Este mecanismo se ha descrito para un gran número de bacterias gramnegativas: E. coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa y N. meningitidis. Un fragmento recombinante modificado N-terminal de 21 kDa de la PBI humana (rPBI21) ha demostrado neutralizar y unirse fuertemente a una gran variedad de endotoxinas bacterianas, mejorar la hemodinámica y la supervivencia en modelos animales de endotoxemia y bacteriemia. En voluntarios humanos sanos estimulados con LPS, la administración de rPBI21 es segura e inhibe la expresión de citocinas, la activación de los neutrófilos y la cascada de la coagulación.⁽³²⁾⁽³³⁾⁽³⁶⁾

El debate sobre los méritos de la inhibición de citocinas en pacientes con sepsis se ha renovado por un ensayo reciente que indica que un subgrupo de pacientes con sepsis que la terapia había dirigido contra el TNF- α ha mejorado su supervivencia.

Además, un meta-análisis de ensayos clínicos de los agentes antiinflamatorios en pacientes con sepsis mostraron que si bien las altas dosis de fármacos antiinflamatorios fueron generalmente perjudiciales en estos pacientes, un subgrupo de pacientes (aproximadamente el 10 por ciento) benefició.^{(18) (20)(35)}

Los avances en nuestra comprensión de las vías celulares de señalización que median la respuesta a los microbios han demostrado que el concepto de bloqueo de la endotoxina a fin de evitar complicaciones sépticas puede ser simplista. Las células del sistema inmune innato reconocen microorganismos e inicia las respuestas a través de receptores que reconocen patrones llamados receptores tipo toll (TLR).^{(21) (22)(36)}

Datos sobre el papel de los TLR en la lucha contra la infección ha sido proporcionada por estudios en ratones C3H/HeJ 30, que son resistentes a la endotoxina, debido a una mutación en el receptor tipo Toll 4 genes (TLR4).

A pesar de su resistencia a la endotoxina, estos ratones tienen una mayor mortalidad con auténticos sepsis. Las mutaciones TLR4 se han identificado en humanos y puede hacer que las personas sean más susceptibles a infección. Por lo tanto, a pesar de que la endotoxina tiene efectos nocivos, el bloqueo total de la endotoxina puede ser perjudicial.⁽²⁷⁾⁽³⁵⁾

Las razones para el fracaso de anticuerpos monoclonales para antiendotoxina mejorar los resultados en ensayos que incluían a pacientes con sepsis son complicados.⁽²⁴⁾⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾

Mecanismos de la supresión inmune en la sepsis

Los pacientes con sepsis tienen características compatibles con inmunosupresión, incluida una pérdida de la hipersensibilidad retardada, la incapacidad de infección clara, y una predisposición a infecciones nosocomiales.⁽²⁵⁾⁽³⁶⁾⁽³⁸⁾

Una razón para el fracaso de las estrategias de antiinflamatorios en pacientes con sepsis puede ser un cambio en el síndrome a largo tiempo. Inicialmente, la sepsis puede ser caracterizada por un aumento de mediadores inflamatorios, pero como la sepsis persiste, hay un cambio hacia un estado de inmunosupresión y antiinflamatorios. ⁽²⁵⁾⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾

Existe evidencia de inmunosupresión en la sepsis, en estudios que muestran que el lipopolisacárido en la sangre de pacientes con sepsis, libera cantidades notablemente más pequeña de las citocinas inflamatorias TNF- α y la interleucina 1 β .⁽²⁷⁾⁽³⁰⁾

Las secuelas adversas de la sepsis inducida por inmunosupresión fueron revertidos con la administración de interferón- γ en pacientes con sepsis. Este estimulante inmunológico restaura la producción de TNF- α macrófagos y mejora sobrevivencia. ⁽²⁶⁾⁽²⁸⁾

Anergia es un estado de ausencia de respuesta al antígeno. Las células T son anérgicas cuando no pueden proliferar o secretan citoquinas en respuesta a sus antígenos específicos.⁽²⁷⁾ Heidecke et al. examinó la función de células T en pacientes con peritonitis y encontró que había disminuido la función de Th1 sin aumento de la producción de citocinas por Th2, lo cual es consistente con la anergia.⁽²⁷⁾

La función defectuosa de células T y la secreción de citoquinas se ha correlacionado con mortalidad. Los pacientes con trauma o quemaduras han reducido los niveles circulantes de las células T, y sus sobrevivientes células T son anérgicas.⁽²⁸⁾⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾

La muerte por apoptosis de células pueden desencadenar anergia inducida por sepsis. Aunque la creencia convencional era que las células mueren por necrosis, trabajos recientes han demostrado que las células pueden morir por apoptosis - muerte celular programada genéticamente.⁽²⁸⁾ En la apoptosis, las células "se suicidan" por la activación de proteasas que destruyen la estructura de la célula. Un gran número de linfocitos y de las células epiteliales gastrointestinales mueren por apoptosis durante sepsis.⁽²⁸⁾⁽³⁶⁾⁽³⁸⁾

Un mecanismo potencial de la apoptosis de los linfocitos puede ser inducida por el estrés endógeno y liberación de glucocorticoides. El tipo de muerte celular determina la función inmunológica de sobrevivir a las células inmunes células apoptóticas inducen anergia o citoquinas antiinflamatorias que altera la respuesta a patógenos, mientras que las células necróticas causa estimulación inmune y aumentar la defensas antimicrobianas.⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾⁽³⁷⁾

Los neutrófilos han sido considerados como espadas de doble filo en la sepsis. A pesar de los neutrófilos se pensaba que eran esenciales para la erradicación de los patógenos, de la liberación excesiva de oxidantes y proteasas por los neutrófilos también se cree que pueden ser responsables de lesiones a los órganos. ⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾ Aunque los hallazgos de estudios realizados en animales implicada la lesión mediada por neutrófilos en los que el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) fue utilizado - para aumentar el número de neutrófilos, y mejorar su función ha demostrado mejorar la supervivencia entre los pacientes con sepsis.⁽²⁹⁾⁽³⁷⁾⁽³⁹⁾

Dos ensayos aleatorios de G-CSF se realizaron en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad y nosocomiales.^{(29) (30)} A pesar del aumento en el recuento de glóbulos blancos a 70.000 por milímetro cúbico, no hubo evidencia de efectos adversos sobre la función pulmonar en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. Aunque un subgrupo de pacientes con neumonía multilobar tenía menos complicaciones y estancias más cortas en la unidad de cuidados intensivos con G-CSF, no hubo mejoría en la supervivencia. Del mismo modo, los pacientes hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad o nosocomiales que fueron tratados con G-CSF no tuvo ningún beneficio de supervivencia, ninguna disminución de la disfunción de órganos, y no hay disminución en el número de días de estancia hospitalaria⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾⁽³⁶⁾

Estos dos estudios clínicos implican que la función de bloqueo de neutrófilos para prevenir las complicaciones de la sepsis es poco probable ser beneficioso. Por otra parte, las terapias destinadas a reforzar el número o la función de los neutrófilos en pacientes con sepsis son también poco probable que sea eficaz.

Factores genéticos de acogida

Sobre la base de los estudios en gemelos idénticos y adoptados, los factores genéticos son conocidos por ser los principales factores determinantes de la susceptibilidad a la muerte por enfermedades infecciosas.⁽³¹⁾⁽³²⁾⁽³⁴⁾

Algunas personas presentan alteraciones único par de bases-(polimorfismos de nucleótido único) en los genes que controlan la respuesta del huésped a los microbios 0.67-69 alteraciones identificadas incluyen polimorfismos en los receptores de TNF, la interleucina-1 receptores, los receptores Fcγ y TLRs.

Los polimorfismos en los genes de citoquinas, pueden determinar las concentraciones de citocinas inflamatorias y antiinflamatorias producido y pueden influir en si las personas que han marcado reacción hiperinflamatoria y respuestas a la infección.⁽³¹⁾⁽³²⁾⁽³⁵⁾

El riesgo de muerte entre los pacientes con sepsis se ha relacionado con los polimorfismos genéticos del TNF-α de Ensayos y TNF-β. examinar el efecto de los polimorfismos en los pacientes con neumonía y sepsis en curso; tales polimorfismos en última instancia se

puede utilizar para identificar a los pacientes en elevado riesgo para el desarrollo de la sepsis y la disfunción de órganos durante la infección.⁽³¹⁾⁽³²⁾

Por lo tanto, los médicos pueden, en un futuro, ser capaz de utilizar la información genética para dictar la inmunoterapia basada en la modulación de la respuesta en un paciente determinado.⁽³¹⁾

Respiración celular

En condiciones normales, la sangre que llega a los tejidos periféricos tiene una presión parcial de oxígeno (pO_2) elevada (95 mmHg) lo que permite un gran gradiente de pO_2 entre la sangre y la mitocondria.

De esta forma, la pO_2 en el capilar disminuye rápidamente y cuando la sangre llega a las venas, desde el tejido, la pO_2 se ha igualado prácticamente con la del intersticio (unos 40 mmHg)⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾⁽³⁸⁾

La pO_2 en el tejido es reflejo del balance entre la cantidad de oxígeno transportado al tejido por la sangre y la utilización del mismo por parte de las células. Sin embargo, la distancia desde los capilares a las células no es uniforme. Es más, en ocasiones, esta distancia de difusión puede ser considerable de forma que la pO_2 en las células puede variar desde tan baja como 5 mmHg hasta tan elevada como 40 mmHg. Debido a esta falta de homogeneidad, las medidas de oxígeno tisular con electrodos de oxígeno, que abarcan un área de medida muy limitada, se determinan en múltiples puntos, mediante una batería de electrodos aplicados sobre una superficie o con medidas repetidas a diferente profundidad del tejido. Estas medidas dan lugar a histogramas de la distribución de las pO_2 .⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾⁽³⁷⁾

La forma y la media de estohistogramas pueden ser usadas para interpretar la heterogeneidad de la oxigenación de la microcirculación y los tejidos. En condiciones normales, la media se ha determinado en 23 mmHg. Pues bien, la pO_2 celular necesaria para que se pueda realizar normalmente la fosforilación oxidativa es sólo de 1 a 3 mmHg. Esto hace que algunos autores se planteen si la medida directa de la pO_2 tisular individual es útil, ya que el bajo nivel de oxígeno requerido para la normal operación de las células convertiría cualquier cambio de la pO_2 tisular en demasiado sutil para ser usado como indicador de un problema corregible. Ciertamente, lo que pretendemos a través de las

medidas de pO₂ es conocer el grado de bienestar de las células del tejido, esto es, si tienen suficiente O₂ para su proceso de creación de energía.⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾⁽³⁹⁾

Los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas son digeridos parcialmente en el citoplasma celular y entran en las mitocondrias donde son oxidados en el ciclo del ácido tricarbóxico (ciclo de Krebs). Podemos entender este proceso como un progresivo desprendimiento de CO₂ y energía potencial. Esta energía potencial se manifiesta como flujo de electrones que se deslizan en una "cascada" de pares de productos reducidos/oxidados, cada vez menos energéticos (la cadena de transporte de electrones): NADH/NAD, NAD deshidrogenasa reducida/ oxidada, citocromo c reducido/oxidado y citocromo a₃ reducido/oxidado. Así, el citocromo a₃ cataliza la reacción final en la que los electrones se transfieren al oxígeno para formar agua.⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾

Por lo tanto, el estado de reducción/oxidación del citocromo a₃ está determinado por el flujo de electrones a través de la cadena de transporte y por la disponibilidad de oxígeno, reflejando la actividad global del metabolismo oxidativo de la célula.⁽³⁴⁾⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾

Cuando el oxígeno se hace progresivamente escaso, el valor de reducción/oxidación de cada una de las parejas de la cadena de transporte de electrones aumenta. Este aumento es el reflejo del alto "voltaje" de electrones, estimulado por el requerimiento de energía, que no pueden fluir a través de la cadena de transporte y producir ATP a causa de la "resistencia" producida por la disminución de la disponibilidad de oxígeno. Una segunda consecuencia de la falta de oxígeno es la acidosis metabólica intracelular. Este fenómeno parece que representa la hidrólisis del ATP que no puede ser revertida.^{(34),(40)(37)}

Notablemente, esta acidosis puede ocurrir en ausencia de lactato. La acidosis celular en el contexto de hipoxia no se debe, pues, a la formación de lactato sino a la formación de hidrogeniones en la hidrólisis del ATP. El lactato se produce durante el metabolismo anaeróbico a causa del bloqueo del ciclo de Krebs en ausencia de oxígeno. Puesto que, en estas condiciones, el NAD⁺ no se puede regenerar a partir de NADH, no hay NAD⁺ disponible para la glucólisis.^{(34),(40)} Puesto que la glucólisis requiere el aporte constante de NAD⁺, el piruvato se convierte en lactato en el citosol produciéndose una molécula de NAD⁺.⁽³⁴⁾⁽⁴⁰⁾⁽³⁶⁾

El lactato producido vuelve a la circulación y es reconvertido en piruvato y glucosa en el hígado. Se entiende así que el lactato se acumula en la sangre en los estados de bajo flujo y cuando disminuye el aclaramiento hepático. Sin embargo, los niveles de lactato también pueden elevarse por otros mecanismos no hipóxicos, principalmente en la sepsis. ⁽³⁴⁾⁽⁴⁰⁾⁽³⁶⁾

Así, en modelos de sepsis se ha observado disfunción de la enzima piruvato deshidrogenasa (PDH), la enzima encargada de convertir el piruvato en oxalacetato para su entrada en el ciclo de Krebs. También por déficit de tiamina, ya que la tiamina es un cofactor para la enzima piruvato deshidrogenasa. La glucólisis aeróbica acelerada es otra de las causas que llevan a un aumento de lactato y que puede darse en la sepsis, ya que la endotoxina favorece la síntesis de una proteína transportadora de glucosa. Así mismo, el aumento de la degradación de proteínas en el paciente crítico conduce a la conversión de los aminoácidos a piruvato y lactato. ⁽³⁴⁾⁽⁴⁰⁾⁽³⁸⁾

Objetivos de la monitorización para la detección de hipoxia

Transporte de oxígeno global

El transporte de oxígeno, determinado como el producto del flujo y el contenido arterial de oxígeno, es un indicador comúnmente utilizado en la clínica para valorar la oxigenación tisular. Estudios ya clásicos durante los años 70 en modelos animales demostraron una relación bifásica entre el transporte (TO_2) y el consumo de oxígeno (VO_2)². Esto es, en tanto el TO_2 global permanece por encima de un determinado valor conocido como TO_2 crítico (TO_2 crít) el VO_2 se mantiene constante (asumiendo una demanda de oxígeno constante) a expensas de un aumento progresivo de la extracción de oxígeno. Por debajo de ese nivel TO_2 crítica, la extracción no puede seguir aumentando proporcionalmente y el VO_2 comienza a descender. ⁽³⁴⁾⁽³⁸⁾⁽⁴⁰⁾

El lactato en sangre también permanece constante en animales hasta alcanzar este punto, a partir del cual incrementa linealmente. Hablamos entonces de una situación de "dependencia fisiológica del VO_2 con respecto TO_2 ". El valor de TO_2 crít está entre 5-10 ml/kg/min²⁻⁶. ⁽³⁴⁾⁽³⁸⁾⁽⁴⁰⁾

Sin embargo, en el paciente grave se observa con frecuencia que, al incrementar el transporte de oxígeno durante la reanimación, el VO₂ calculado continúa aumentando, aun para valores de TO₂ superiores al TO₂.⁽³⁹⁾ Esto se interpretó como evidencia de una situación de "dependencia patológica" entre el VO₂ y el TO₂, que indicaría la necesidad de continuar la resucitación hasta alcanzar valores superiores de transporte de oxígeno, para los cuales el VO₂ dejara de aumentar con ulteriores cambios en el TO₂.^{(39) (34),(38)}

Estos estudios que demuestran una relación de dependencia anormal entre el TO₂ y el VO₂ en la sepsis se realizaron midiendo el TO₂ mediante un catéter de Swan-Ganz, y el VO₂ mediante la ecuación de Fick revertida, es decir, utilizando el valor del gasto cardíaco proporcionado por la técnica de termodilución. ⁽³⁴⁾⁽³⁸⁾⁽⁴⁰⁾

Este hecho condujo a la cuestión de si la relación lineal entre el TO₂ y el VO₂ observada en la sepsis no podría indicar un acoplamiento matemático entre ambas variables (ya que en el cálculo de ambas se utilizan variables compartidas: el gasto cardíaco y la saturación arterial de oxígeno), más que una situación de hipoxia tisular. Investigaciones en las que se midió el VO₂ de forma independiente del TO₂, mediante análisis de los gases respirados (utilizando calorimetría indirecta), no confirman el fenómeno de la dependencia patológica entre el TO₂ y el VO₂.⁽³⁸⁾⁽³⁷⁾⁽³⁵⁾ La relación VO₂ y TO₂, midiendo el VO₂ mediante análisis de gases espirados, se ha analizado en pacientes críticos en situación terminal en los que no se consideraba indicada la prolongación de las medidas de soporte vital. ⁽³⁴⁾⁽³⁸⁾

En general, podríamos afirmar que, en condiciones en las que la regulación microvascular está intacta (en una teórica situación de shock hipovolémico puro), podríamos esperar que restaurar la hemodinámica global y el transporte de oxígeno conduciría a una adecuada oxigenación tisular. Sin embargo, la sepsis se acompaña de inflamación sistémica, con la consiguiente activación de la coagulación, formación de trombos en la microcirculación, alteraciones de la reactividad vascular (hiporreactividad vascular a agentes vasodilatadores dependientes de endotelio y a agentes vasoconstrictores) y cambios metabólicos (como inactivación de la PDH). ⁽³⁴⁾⁽³⁸⁾⁽³⁶⁾

Estos cambios hacen que la resucitación en la sepsis no se acompañe necesariamente de restauración de la perfusión y oxigenación tisulares. Consiguientemente, mediciones aisladas de TO₂ y VO₂ no permiten asegurar el éxito de la resucitación. La medición de la saturación venosa de oxígeno en la sangre central (aurícula derecha) (SvcO₂) no está exenta de las críticas previamente detalladas como parámetro indicativo de la oxigenación tisular. (34),(38).

Saturación venosa de oxígeno

El reconocimiento de los estados de hipoxia tisular por medio de signos físicos como la frecuencia cardíaca, ritmo diurético, estado del sensorio, llene capilar, temperatura diferencial y presión arterial, son aún de gran importancia; el diagnóstico basados en dichos hallazgos desencadena un grupo de intervenciones terapéuticas con la finalidad de revertirlos en el menor tiempo posible y en ello están fundamentadas las actuales guías de reanimación para los diferentes tipos de shock.(42)(43)(45)

Si bien la búsqueda de variables sustitutas del gasto cardiaco (GC) más sensibles ha sido el propósito de muchas investigaciones, estas han chocado con el hecho de que su aplicación pueda ser factible en diversos escenarios, sobre todo en ambientes fuera de las unidades de cuidados intensivos, sobre la base de que la duración y gravedad de la hipoxia tisular se relaciona directamente con incrementos de la mortalidad.(42)(43)(45)

A esto se agrega que una importante cifra de pacientes con alteraciones de la perfusión son valorados por primera vez en los cuerpos de guardia y departamentos de emergencias y es en estos sitios donde deben ser reconocidos e inicialmente tratados en vistas de mejorar su pronóstico. Si bien por las características propias del paciente, se han llevado a los departamentos de emergencias herramientas más sensibles para la detección de estos estados de hipoperfusión, como es la medición de la SvcO₂ que ha demostrado su utilidad en la reducción de la mortalidad en este grupo de pacientes; en el niño, primero por la dificultad de los accesos venosos que hace compleja la instauración de vías vasculares centrales, la buena respuesta a la reanimación con fluidos, así como las características propias de los departamentos de emergencias pediátricos, la piedra angular en la detección de estos estados siguen siendo aún los simples pero importantes elementos clínicos y de laboratorio que traducen hipoperfusión tisular (ritmo diurético, oximetría pulso, llene capilar, estado mental, temperatura diferencial, calidad de los pulsos, presión sanguínea) además de la brecha aniónica, la acidosis metabólica y el nivel de lactato.(42)(43)(45)

¿Qué revela la saturación venosa de oxígeno?

La saturación venosa de oxígeno muestra el valor de oxígeno residual que llega el corazón, luego de la extracción tisular. La medición de la saturación venosa mixta de oxígeno (SvO₂) a través de un catéter insertado en la arteria pulmonar ha sido usada durante años en la evaluación del balance entre la disponibilidad/requerimientos de oxígeno (indicador de la perfusión tisular global).⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾⁽⁴⁶⁾

En años recientes, sin embargo, la ScvO₂ la ha reemplazado y en la actualidad se considera una alternativa válida. Su valor está determinado por el equilibrio entre el contenido arterial de oxígeno (CaO₂) y el consumo tisular de oxígeno (VO₂). Usualmente es medida en la unión de la vena cava superior y aurícula derecha, y su cifra es aproximadamente 9 % mayor que la saturación de oxígeno venosa mixta, por la ubicación del drenaje del seno coronario. La búsqueda como meta de un 70 % (que representaría aproximadamente un 61 % de saturación venosa mixta) se considera el umbral mínimo de saturación venosa central en esta localización. Una disminución de su cifra o una diferencia SaO₂/ ScvO₂ mayor de un 30 % reflejan un bajo gasto cardiaco grave con deterioro del suministro de oxígeno a nivel tisular, metabolismo anaerobio y producción de lactato, que se relacionan con un incremento de la mortalidad.⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾⁽⁴⁶⁾

Ante un consumo y saturación arterial de oxígeno constantes, la relación entre la ScvO₂ y el GC no es lineal, lo que significa que una pequeña disminución de la ScvO₂ representa una disminución importante del GC. La ScvO₂ refleja asíprecozmente y de manera indirecta la ecuación entre el aporte y la demanda de oxígeno a nivel tisular.⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾⁽⁴⁶⁾

Recientemente, crece la atención hacia la medición de la ScvO₂. *River* demostraron que en pacientes en estado de hipoperfusión inducida por sepsis la aplicación de una terapéutica temprana dirigida por objetivos en las primeras 6 h en el departamento de emergencia, mejoraba evidentemente la mortalidad. Dicha terapéutica, incluye la ScvO₂ ≥ 70 % como uno de los puntos para alcanzar en la reanimación.⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾

Su papel como guía en la implementación de terapéuticas en el paciente críticamente enfermo es en la actualidad aceptado; aún así diferentes opiniones son fuente de debate en la literatura. Sin embargo, en el niño, en quien la inserción de un catéter en la arteria pulmonar representa un problema, su papel es aún más importante. Constituye una opción válida en variadas situaciones clínicas, cuando mantener una disponibilidad de oxígeno adecuada en relación con las necesidades metabólicas es de vital importancia, p. ej., durante el posoperatorio de cirugías cardíacas, durante y después de los estados graves de hipoxia tisular, incluido el shock séptico. (42)(46)(47)

Durante el curso clínico del paciente críticamente enfermo los estados hemodinámicos y condiciones metabólicas pueden variar muy rápidamente, por lo que la medición continua de la SvcO₂ ofrece una información más confiable para la valoración de la disponibilidad/necesidades metabólicas de este grupo de pacientes. Por ello la SvcO₂ puede ser catalogada como una de las más novedosas metas en la monitorización del paciente pediátrico críticamente enfermo. (42)(46)(47)

Puesto que la mortalidad de los niños en shock séptico está relacionada con una disponibilidad de oxígeno y un gasto cardíaco disminuido, entonces la evaluación de la ScvO₂ adquiere una singular importancia. Una baja saturación venosa puede ser corregida incrementando la concentración de hemoglobina (transportador), o incrementando el gasto cardíaco, con la combinación de agentes inotrópicos y vasodilatadores. Cuando la disponibilidad de oxígeno es baja, la saturación venosa de oxígeno es baja (amplia diferencia en el contenido arteriovenoso de oxígeno); cuando la disponibilidad de oxígeno es normal, la saturación venosa de oxígeno es > 70 % (diferencia arteriovenosa de oxígeno normal) (42)(46)(47)

La hipoxia tisular puede ser el resultado del desequilibrio entre la disponibilidad y el consumo de oxígeno (VO₂), si la disponibilidad se reduce el consumo tisular de oxígeno se mantiene por el incremento de la extracción de oxígeno, que resulta en un descenso de la ScvO₂. Si este mecanismo compensador es excedido, la hipoxia tisular sobreviene y tienen lugar los indicadores de disfunción de órganos tradicionalmente utilizados, como el incremento del lactato sérico, incremento de la acidosis metabólica, disminución del exceso de bases, brecha aniónica elevada, disminución del ritmo diurético. (42)(46)(47)

Todos estos indicadores mencionados son obvios cuando una hipoxia tisular está bien establecida, en cambio las modificaciones en la ScvO₂ proporcionan al clínico una señal de advertencia temprana de una inminente hipoxia tisular global, y estimulan su investigación y tratamiento. Actualmente, en niños la ScvO₂ es obtenida por cooximetría, y se requieren repetidas muestras sanguíneas tomadas de un catéter central o por monitorización continua. (42)(46)(47)

Saturación venosa de oxígeno en pediatría

¿Evidencias?

Si hasta fecha muy reciente las evidencias que argumentaban su utilización en el niño se apoyaban en estudios realizados en adultos y su extrapolación al niño permanecía sin validar, ya han visto la luz investigaciones que justifican su uso. (42)(46)(47)

Una de las más significativas corresponde a *Oliveira* y colaboradores, 20 cuyo propósito fue comparar el tratamiento de acuerdo con las recomendaciones de la ACCM/PALS cumplimentándolas con y sin la utilización de la ScvO₂ como guía en la terapéutica orientado por objetivos, y su repercusión sobre la morbilidad y mortalidad en niños con sepsis grave y shock séptico asignados de forma aleatoria. (42)(46)(47)

Intentaron evaluar la mortalidad a los 28 días como resultado final. El estudio comprendió 102 pacientes; en 51 de ellos se aplicaron las guías ACCM/PALS con la monitorización de la ScvO₂ en el logro de los objetivos terapéuticos y en los 51 del grupo control no se valoró el uso de la ScvO₂. El grupo de intervención resultó en una menor mortalidad (11,8 % frente a 39,2) y menos nueva disfunción de órganos. La utilización de la ScvO₂ resultó en mayor uso de cristaloides (28 frente a 5 mL/kg), transfusión sanguínea (45 % frente al 15,7 %) e inotrópicos (29,4 % frente al 7,8 %). (43)(45) Además del innegable impacto sobre la supervivencia, el estudio demuestra que los pacientes con ScvO₂ < 70%, en la primera medición tuvieron un riesgo importante de muerte en el grupo control (68,8 % de mortalidad), mientras que el grupo de intervención, estos mismos casos fueron rescatados (13,3 % mortalidad). (42)(43)(44)

Exhibieron un pronóstico similar a quienes se presentaron con una ScvO₂ > 70 %,21 lo que llevó a la conclusión que la utilización de la ScvO₂ como meta en la reanimación de niños y adolescentes con shock séptico repercute positivamente en la morbilidad y mortalidad, y tiene un impacto significativo en el pronóstico. (42)(43)(44)

En síntesis, la ScvO₂ refleja de una manera rápida los cambios en la reserva de oxígeno, pero requiere la inserción de un catéter venoso central. La ScvO₂ refleja la reserva de oxígeno global de la sangre, por lo que un valor normal no excluye el deterioro en la perfusión de órganos individuales. Esta puede ser considerada como uno de los más prometedores indicadores de eficacia de la reanimación en los niños. (42)(43)(44)

Existen diversos hechos que incrementen el nivel de la ScvO₂, como son la reducción del consumo celular de oxígeno (disoxia celular) y la obstrucción del flujo sanguíneo a causa de alteraciones en la coagulación o la fibrinólisis, fenómenos propios de la sepsis grave y el shock séptico. La monitorización de la ScvO₂ adquiere mayor importancia al valorar más que cifras individuales, su comportamiento en el tiempo luego de aplicar intervenciones terapéuticas. (42)(43)(44)

Lactato

Como se comentó con anterioridad, una de las consecuencias de la hipoxia tisular es el desarrollo de acidosis metabólica, frecuentemente acidosis láctica.

La determinación de los niveles de lactato, que es fácil de medir repetidamente, es un buen indicador pronóstico. Sin embargo, hay que considerar que existen múltiples causas de hiperlactacidemia ajenas a la hipoxia tisular, especialmente en la sepsis (por ejemplo, inactivación de la piruvato deshidrogenasa, aumento del ritmo de la glucólisis, disminución del aclaramiento hepático de lactato). (34)(41)(39)

A este respecto, la relación lactato/piruvato (L/P) podría ser de ayuda. La elevación de la *ratio* L/P indicaría metabolismo anaeróbico. La hiperlactacidemia acompañada de una *ratio* L/P normal indicaría aumento de la formación de lactato debido a una excesiva formación de piruvato (glucólisis acelerada) o a una disfunción de la PDH. La utilidad de la *ratio* L/P ha sido recientemente valorada en una serie de pacientes críticos. Se observó que la

especificidad del lactato como marcador pronóstico podía incrementarse con la determinación simultánea de la *ratio* L/P.

La hiperlactacidemia de los pacientes con sepsis no se asoció con aumento de la *ratio* L/P, apoyando el concepto de que la hiperlactacidemia en pacientes estables con sepsis posiblemente no se deba a hipoxia tisular sino a cambios en el metabolismo intermediario. Desafortunadamente, el piruvato es técnicamente difícil de medir..⁽³⁴⁾⁽⁴¹⁾⁽³⁹⁾

La búsqueda de nuevos indicadores precoces para la identificación de la hipoxia tisular puede ser trascendente para el manejo del enfermo crítico, como sugieren los escasos estudios de que se dispone al respecto. La comunidad clínica ha adoptado la idea de que los diferentes ensayos clínicos en los que se ha comparado el tratamiento dirigido a "optimizar" (o, erróneamente denominado, "supranormalizar") las variables de transporte de oxígeno con un tratamiento estándar no han demostrado beneficio. Sin embargo, un estudio detallado de estos ensayos clínicos permite concluir que aquéllos realizados en enfermos quirúrgicos han demostrado una disminución significativa de la mortalidad asociada al tratamiento diseñado para optimizar el transporte de oxígeno. Por otra parte, los estudios realizados en enfermos médicos no han demostrado beneficio..⁽³⁴⁾⁽⁴¹⁾⁽³⁹⁾

Esta observación ha sido desarrollada en tres metaanálisis..⁽³⁶⁾⁽³⁸⁾ Se ha sugerido que la razón de estos hallazgos es que en los enfermos quirúrgicos es posible identificar concretamente el momento en el tiempo en el que se produce el insulto, e iniciar el tratamiento de forma precoz o incluso preventiva, conduciendo a un resultado beneficioso. Sin embargo, en los enfermos médicos, en los que no es posible identificar el momento en el cual se inició la hipoxia tisular, el tratamiento para corregir la hipoxia tisular no se asocia con ningún beneficio por iniciarse de forma tardía. Gutiérrez et al..⁽³⁶⁾ realizaron un interesante estudio en enfermos críticos en general en el que se comparó la resucitación de acuerdo con los valores indicados por la tonometría gástrica con un tratamiento estándar..^{(34),(41)}

Globalmente, el tratamiento no produjo efectos en la supervivencia. Sin embargo, en un análisis de subgrupos, aquellos enfermos que ingresaban sin signos de hipoxia tisular (evaluada por la tonometría) mostraban una menor mortalidad si subsiguientemente se trataban siguiendo las mediciones del tonómetro, en comparación con el tratamiento estándar..⁽³⁴⁾⁽⁴¹⁾

Estos resultados, en conjunción con los previamente comentados, apoyan el concepto de que el tratamiento precoz de la hipoxia tisular, aumentando el TO₂, conduce a una mejor supervivencia en el shock.⁽³⁴⁾⁽⁴¹⁾⁽³⁹⁾ El concepto de que el tratamiento de los enfermos con shock atendiendo al balance entre el transporte y el consumo de oxígeno mejora la supervivencia si se administra de forma precoz ha sido más reciente-mente apoyado por el ensayo clínico, comentado más arriba, en el cual se resucitó a enfermos con shock séptico de acuerdo con los valores de SvcO₂.⁽³⁵⁾

Ciertamente, lo que actualmente conocemos sobre los mecanismos de apoptosis celular, iniciados por la falta crítica de oxígeno, y del daño por isquemia/ reperfusión, junto a la aún limitadísima capacidad para actuar sobre estos fenómenos, favorecería esta perspectiva.^{(34),(41)}

La monitorización actual para la valoración de la oxigenación tisular durante la reanimación del paciente crítico sigue principalmente basada en los parámetros de transporte y consumo de oxígeno derivados de la hemodinámica global. Aunque son bien conocidas las limitaciones de estos parámetros para detectar la falta crítica de oxígeno a nivel de órgano individual, se ha demostrado su beneficio cuando se utilizan tempranamente en la resucitación de los pacientes sépticos.⁽³⁴⁾⁽⁴¹⁾⁽³⁹⁾

Tratamiento del shock séptico

A pesar de los avances terapéuticos, la mortalidad del shock séptico sigue siendo muy elevada. En niños el tratamiento agresivo precoz de la sepsis con una antibioterapia adecuada y expansión con líquidos y fármacos vasoactivos es el factor más importante para disminuir la mortalidad.^{(46) (44)}

El tratamiento de la sepsis se centra en tres aspectos:

- a. Eliminación del microorganismo con tratamiento antibiótico o antifúngico.
- b. Tratamiento de las consecuencias de la respuesta inflamatoria.
- c. Mantenimiento de los órganos y sistemas dañados secundariamente.^{(43) 44) (45)}

Debe Garantizarse una Inmediata Resucitación (1ª Hora) mediante:

- a. Optimización Vía aérea y Respiración
- b. Resucitación con Volumen
- c. Terapia Cardiovascular
- d. Tratamiento de la Insuficiencia Adrenal
- e. Tratamiento Antibiótico.^{(41) (42) (44)}

Vía Aérea y Respiración

- a. Recién nacidos y niños requieren de Ventilación mecánica en más del 80% de los casos para mantener saturación superior al 95%
- b. Realizar reanimación e intubación según normas de RCP
- c. Guiarse por el cuadro clínico (distrés respiratorio, inestabilidad hemodinámica), no por gasometría
- d. Ventilación Mecánica: Para la intubación se pueden utilizar fármacos con poco efecto depresor miocárdico, como el etomidato o la ketamina.
- e. Seguir la estrategia de la Ventilación Protectiva..^{(41) (42) (44)}

Ventilación Protectiva

Utilización de bajos volúmenes tidales de 6 a 8 ml/kg, evitar valores de presión meseta o plateau por encima de 35 cm de H₂O.

Hipercapnia permisiva manteniendo un pH por encima de 7.25 siempre y cuando exista una estabilidad hemodinámica y metabólica contraindicada en la hipertensión endocraneana y en la pulmonar..^{(41) (42) (46)}

Accesos vasculares

Para ello es necesaria la canalización rápida de una vía venosa de grueso calibre (si es posible dos), y/o una vía venosa central si existe shock. En los lactantes en shock puede ser muy difícil la canalización de una vía venosa periférica. En estos casos puede estar indicada inicialmente, previa sedación por vía intranasal o rectal, la canalización de una vía intraósea o una vía venosa central..⁽⁴³⁾⁽⁴⁵⁾⁽⁴⁶⁾

Shock séptico. Resucitación con volumen.

Se requiere resucitación agresiva con volumen (20 – 60 ml/Kg de cristaloides o coloides en los primeros 15 minutos). Algunos niños han necesitado hasta 200 ml/Kg en la 1ª hora. Si no hay respuesta y la presión venosa central (PVC) es menor de 10-12 mmHg se realizará nueva expansión y si la presión venosa central (PVC) es superior se iniciará la perfusión de fármacos vasoactivos.⁽⁴²⁾⁽⁴³⁾

Vigilar y si ocurre lo siguiente no proseguir:

- a. Aumento de tamaño del hígado
- b. Aparición de estertores crepitantes
- c. Ritmo de galope

Medir calcio y glucosa, debe evitarse la hipocalcemia y la hipoglucemia, esta última por las devastadoras consecuencias sobre el sistema nervioso central (SNC).⁽⁴⁰⁾⁽⁴¹⁾⁽⁴³⁾

Tipo de líquidos usados en el tratamiento del shock séptico en Pediatría

- a. Se puede iniciar la expansión con cristaloides (suero salino o Ringer), ya que son accesibles, baratos y con escasos efectos secundarios.
- b. El bicarbonato 1/6 M solo se debe utilizar en shock con acidosis metabólica importante.
- c. Los coloides se pueden utilizar en el shock que no mejora con cristaloides.
- d. En algunos estudios se ha utilizado suero salino hipertónico al 3-6% o dextrans-70 al 6% más ClNa al 7,5%. Los sueros hipertónicos tienen la ventaja de conseguir igual expansión con menor volumen de líquidos (4 ml/kg), hay que administrarlos por vía central debido a su elevada osmolaridad y pueden producir hipernatremia e hipercloremia.
- e. El plasma fresco congelado debe quedar reservado para los niños con shock y coagulopatía de consumo, y el concentrado de hematíes cuando el hematocrito sea inferior al 30%.
- f. Hay pocos estudios que comparen la eficacia de los cristaloides y coloides en el shock séptico en niños..^{(41) (42)}

Terapia cardiovascular en el shock séptico

Ceneviva y col. encontraron que a diferencia de los adultos, que tienen predominantemente Shock con alto gasto cardiaco (GC) / resistencias vasculares sistémicas (RVS) disminuidas, los niños con Shock refractario a fluidos/ resistente a Dopamina tienen variedad de estados hemodinámicos:

Bajo gasto cardiaco (GC) - Alta resistencia vascular sistémica (RVS) (60%)

Bajo gasto cardiaco (GC) - Baja Alta resistencia vascular sistémica (RVS) (20%)

Alto gasto cardiaco (GC) - Baja Alta resistencia vascular sistémica (RVS) (20%)⁽³⁹⁾⁽⁴¹⁾⁽⁴⁶⁾

Estos estados pueden cambiar con el tiempo

También a diferencia de los adultos:

- a. La muerte por Shock está más comúnmente asociada a fallo cardiaco progresivo y no a fallo vascular
- b. Recién nacidos, lactantes y niños son frecuentemente insensibles a la dopamina o dobutamina y responden a epinefrina (Shock frío) o Norepinefrina (Shock caliente)
- c. Los adultos pueden duplicar la FC y mejorar el gasto cardiaco, pero los recién nacidos no pueden; dependen del incremento del tono vascular para mantener la presión sanguínea.⁽⁴⁵⁾

Fármacos vasoactivos

Efecto: mejoran la disfunción miocárdica y el gasto cardiaco. Redistribuyen el flujo sanguíneo hacia los órganos vitales.

Indicaciones: en el shock séptico que no responde a la expansión inicial con líquidos. En el niño deben utilizarse precozmente.⁽³⁸⁾⁽⁴⁰⁾⁽⁴⁶⁾

Tipos: El fármaco más utilizado inicialmente en niños es la dopamina a 5 mcg/kg/min, que se aumenta de 5 en 5 mcg/kg/min hasta 20 mcg/kg/min según la respuesta. Si no mejora

se añade dobutamina (5 -15 mcg/kg/min), adrenalina (0,05-2 mcg/kg/min) y/o noradrenalina (0,05-2 mcg/kg/min) hasta conseguir una tensión arterial y una perfusión tisular adecuadas.⁽⁴⁰⁾⁽⁴³⁾

Tabla V: Fármacos vasoactivos en el shock séptico en la infancia.

Fármaco	Acción	Dosis (mcg/kg/min)	Presentación	Efectos secundarios
Dopamina	<5: inotropo y vasodilatador esplácnico; 5-10: inotropo >10: inotropo y vasoconstrictor	5-20	1 ml = 20 mg 1 ml = 40 mg	Taquicardia, hipertensión, cefalea, arritmias, necrosis cutánea si extravasación
Dobutamina	Inotropo. Vasodilatador y cronotropo leve	5-20	20 ml = 250 mg	Taquicardia a dosis altas, arritmias
Adrenalina	Inotropo y vasoconstrictor	0,05-2	1 ml = 1 mg	Taquicardia, arritmias, hipertensión, hemorragia cerebral
Noradrenalina	Vasoconstrictor potente	0,05-2	10 ml = 10 mg	Hipertensión, insuficiencia cardíaca
Milrinora	Inotropo débil y vasodilatador	Bolo 50 mcg/kg en 15 min 0,4-0,8	1 ml = 1 mg	Arritmia ventricular, hipotensión con el bolo
Nitroprusiato	Vasodilatador	0,5-1	5 ml = 50 mg	Hipotensión, metahemoglobinemia, cefalea, intoxicación por tiocianatos y cianuro
Vasopresina	Vasoconstrictor	0,03-0,2 u/kg/h	1 ml = 20 u	Isquemia cutánea

·(17)(19)

Insuficiencia Adrenal en el shock séptico

Falta de respuesta a la epinefrina o norepinefrina puede ser causada por insuficiencia adrenal o deficiencia tiroidea. Niños con riesgo de esta condición:

- Meningococemia o púrpura fulminante
- Tratamiento esteroideo anterior con corticoides

Tratamiento de la insuficiencia adrenal

Dosis: no se sabe cuál es la dosis más adecuada para el tratamiento de la insuficiencia suprarrenal secundaria a la sepsis. Las dosis utilizadas varían de 1-2 mg/kg/6-8 h de hidrocortisona hasta 2 mg/kg en bolo inicial, continuando con una perfusión continua de 0,2 mg/kg/h. Se recomienda mantener el tratamiento durante 5 a 7 días o hasta la resolución de cuadro clínico, con disminución progresiva posterior.⁽⁴⁰⁾⁽³⁷⁾⁽⁴⁴⁾

Antibióticos en el shock séptico

Los antibióticos son necesarios para la erradicación de la Infección, pero nunca deben anteponerse a la resucitación de volumen y cardiovascular

El tratamiento antibiótico se debe iniciar lo antes posible, por vía intravenosa y a dosis altas, utilizando inicialmente antibióticos de amplio espectro.⁽³⁹⁾⁽⁴⁰⁾⁽⁴⁵⁾

Tabla VI: Tratamiento antibiótico empírico de la sepsis en niños mayores de un mes. Foco – Antibiótico

Ninguno, respiratorio o urinario - Cefalosporina de 3ª generación (cefotaxima, ceftriaxona)

Sistema nervioso central - Asociar vancomicina o teicoplanina si se sospecha neumococo resistente

Abdominal - Añadir metronidazol o clindamicina

Ninguno en paciente tratado previamente con antibiótico empírico - Imipenem.⁽⁴²⁾⁽⁴⁵⁾⁽⁴⁶⁾

Mantener normotermia

La hipotermia es un factor de riesgo de mortalidad en los pacientes sépticos. Los niños, sobre todo los lactantes, tienen mayor riesgo de hipotermia debido a su relativa mayor superficie corporal y a un peor control de la regulación térmica. Por ello es importante asegurar un ambiente térmico neutro y calentar de forma activa si existe hipotermia. .(41) (42)

(47)

Sedación y analgesia

Para adaptación a la ventilación mecánica y disminución del consumo calórico. En los niños con shock séptico es necesario titular las dosis de sedantes cuidadosamente por el mayor riesgo de hipotensión. .(45) (46) (47)

Corrección de trastornos electrolíticos

Acidosis metabólica

La acidosis secundaria a la hipoperfusión deprime la función miocárdica y disminuye el efecto de los fármacos inotrópicos. En caso de acidosis grave (pH inferior a 7,2), está indicada la administración de bicarbonato 1M (1-2 mEq/kg/dosis) o la utilización de sueros bicarbonatados.(41) (42) (47)

Hipocalcemia

La hipocalcemia es frecuente en el shock séptico tanto en adultos como en niños, y está relacionada con un aumento de los precursores de la calcitonina. En estos pacientes la administración de calcio puede mejorar la tensión arterial por efecto vasoconstrictor y la contractilidad ventricular, sin incrementar las necesidades de oxígeno. .(41) (42) (47)

Alteraciones de la glucemia

La hipoglucemia es más frecuente en lactantes pequeños. En adultos y niños mayores críticamente enfermos la hiperglucemia se ha asociado con mayor mortalidad, y en algunos estudios en adultos la corrección de la hiperglucemia de estrés con perfusión de insulina ha mejorado el pronóstico.^{(41) (42)}

Protección gástrica

Los niños con sepsis, sobre todo si presentan coagulación intravascular diseminada tienen mayor riesgo de hemorragia digestiva por lesión aguda de la mucosa gástrica. Por ello deben recibir tratamiento profiláctico con ranitidina 2-4 mg/kg/día una vez al día y/o sucralfato. ^{(39) (40)}

Nutrición

Salvo que exista daño intestinal grave se puede iniciar en las primeras 24-48 horas la nutrición enteral, sin pretender inicialmente alcanzar un aporte calórico completo. La nutrición enteral es generalmente bien tolerada, permite mantener la funcionalidad intestinal y disminuir el riesgo de fallo multiorgánico.^{(40) (43)}

Transfusión racional de hemoderivados

La transfusión de hematíes aumenta el transporte de oxígeno a los tejidos, pero puede también liberar gran cantidad de citocinas proinflamatorias. Aunque no existen estudios comparativos el consenso de expertos recomienda mantener en los niños con sepsis grave y shock séptico una hemoglobina superior a 10 g/dl.^{(41) (47)}

Tratamiento de la insuficiencia renal

Las técnicas de depuración extrarrenal continua no solo actúan depurando urea y creatinina, sino que mejoran la hemodinámica al disminuir la precarga y eliminar líquidos y mediadores inflamatorios. Estas técnicas deben iniciarse precozmente en los niños con sepsis con diuresis insuficiente, independientemente de las cifras de urea y creatinina, sin esperar al desarrollo de una insuficiencia renal oligoanúrica .(45) (46)

Tratamiento de la coagulación intravascular diseminada (CID)

Anticoagulantes

La proteína C humana activada recombinante (drotrecogina-alfa activada) a dosis de 24 mcg/kg/h en perfusión continua durante 96 h, ha demostrado disminuir en un 19% el riesgo relativo de muerte y en un 6% la mortalidad en un estudio multicéntrico en adultos con sepsis grave, siendo el efecto mayor en los pacientes más graves.(15)

El fármaco aumenta el riesgo de sangrado en pacientes con trombopenia, y un 2,5% presenta hemorragia intracraneal. En niños existe todavía poca experiencia pero su farmacocinética, seguridad e incidencia de efectos secundarios es similar a la descrita en adultos.(41) (47).

Cambios en el manejo del Shock Séptico y disfunción multiorgánica (DMO)

Antes	Ahora
No dar más de 20 ml/kg en la resucitación de fluidos	Dar 60 ml/kg de fluidos o más
No usar epinefrina o Norepinefrina	Usar epinefrina o Norepinefrina
Esteroides son malos	Dar hidrocortisona para ambos, si insuficiencia adrenal
Pacientes con alto G. C./ Baja RSV mueren de fallo vascular	Niños pueden tener varios estados hemodinámicos y comúnmente mueren de fallo cardíaco
ECMO no se manejaba	ECMO se maneja

.(40) (47)

III.OBJETIVOS

3.1 Objetivo General:

3.1.1 Correlacionar los niveles de saturación venosa y de lactato a las 4, 8, 12 y 24 horas de ingreso, de pacientes pediátricos con diagnóstico de choque séptico, como posible marcador de gravedad que sea capaz de orientar precozmente sobre el pronóstico del paciente.

3.2 Objetivos Específicos:

3.2.1 Demostrar el origen infeccioso más frecuente del choque séptico.

3.2.2 Determinar los niveles de saturación venosa de oxígeno en pacientes con choque séptico

3.2.3 Determinar el porcentaje de mortalidad por choque séptico.

3.2.4 Determinar el género con mayor mortalidad.

IV. MATERIAL Y METODOS

4.1 Tipo de Estudio:

Descriptivo prospectivo longitudinal

4.2 Unidad Primaria de Muestreo:

Pacientes pediátricos ingresados con diagnóstico de choque séptico en las unidades de cuidado crítico del hospital Roosevelt

4.3 Muestra:

Como muestra se abarco a la población total de pacientes con este diagnóstico.

4.4 Unidad de Análisis:

Lactato sanguíneo y saturación venosa de oxígeno a las 4, 8, 12 y 24 horas del ingreso a las unidades de cuidado crítico.

Para este estudio se tomó como Criterio de Inclusión:

Paciente que ingrese a las unidades de cuidados críticos con diagnóstico de choque séptico, que se define como:

Infección con hipertermia o hipotermia, taquicardia (puede estar ausente en hipotermia) y alteración del estado mental, en presencia al menos de uno, pero usualmente más, de los siguientes signos:

- Llenado capilar relampagueante (Shock caliente)
- Prolongación >2 segundos del llenado capilar (Shock frío).
- Disminución de los pulsos periféricos comparados con el central (Shock frío).Extremidades frías o moteadas (Shock frío).
- Disminución de la diuresis < 1 ml/Kg/h
- Hipotensión: No es necesaria para el diagnóstico del Shock Séptico. Es Tardía (Shock Descompensado).

Criterio de Exclusión:

- Paciente que haya presentado paro cardiorrespiratorio o maniobras de resucitación cardiopulmonar, previo al ingreso a las unidades de cuidados críticos del hospital Roosevelt.
- Paciente con diagnóstico de muerte cerebral.
- Paciente con diagnóstico o sospecha de error innato del metabolismo.
- Paciente con Cetoacidosis Diabética.
- Paciente con cirrosis hepática o hepatopatía crónica.

En primer lugar se excluyeron los pacientes que hayan presentado paro cardiorrespiratorio, por que el paciente tuvo un insulto hipóxico, el cual nos puede variar el dato de lactato en ese paciente.

Se excluyó al paciente con muerte cerebral por el pronóstico del paciente que no es favorable.

Se excluyó al paciente con diagnóstico o sospecha de error innato del metabolismo, por que en estas patologías hay problemas bioquímicos metabólicos que influyen directamente en el metabolismo de la glucosa que pueden producir acidosis metabólica e hiperlactatemia y no se evaluará en si por el diagnóstico de choque séptico.

Se excluyeron a los pacientes con diagnóstico de cetoacidosis diabética, por las alteraciones metabólicas que tienen estos pacientes que pueden hacer variar el lactato sérico, pacientes con hepatopatía crónica ya que la vía de metabolismo de eliminación es hepática y esto nos puede afectar en los datos obtenidos.

VARIABLES

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición	Unidad de Medida
EDAD	Tiempo que ha vivido una persona o un animal desde su nacimiento utilizando como escala de medición años, meses o días.	Dato de la edad en años anotado en la historia de paciente	Cuantitativa Discreta	De razón	Años
GÉNERO	Características biológicas que definen a un ser humano como hombre o mujer	Dato de sexo que pertenece al paciente en la historia	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino
LACTATO	Es un producto intermedio del metabolismo principalmente del ciclo de los carbohidratos, es una molécula monocarboxílica orgánica que se produce en el curso del metabolismo anaeróbico. Definido como el porcentaje de disminución del lactato en el tiempo estimado	Dato al momento de ingreso a la unidad de cuidados intermedio o intensivo y a las 12 horas de estancia hospitalaria en dicho servicio. Determinado en muestra sanguínea en el Hospital Roosevelt.	Cuantitativa Continua	De razón	Mmol/Lt.

MORTALIDAD	Condición de ser mortal, por tanto, de ser susceptible a la muerte. En la mayoría de los casos esta relacionado con estudios estadísticos aplicados a poblaciones.	Condición de ser susceptible a la muerte, la cual se recabará al momento de que el paciente fallece en la papelería del servicio	Cualitativa	Nominal	Si NO
ORIGEN INFECCIOSO DEL CHOQUE SÉPTICO	Origen de la infección que se disemina, que conduce a la reacción sistémica y al choque séptico	Infección inicial la cual se disemina produce reacción inflamatoria sistémica, se recabará cual es la principal patología infecciosa que produce el choque séptico En base a clínica se realizara, radiografía de tórax, cultivos (Urocultivo, Hemocultiv, cultivo de secreciones)	Cualitativa	Nominal	SI NO

<p>USO DE VASOPRESORES, AMINAS VASOACTIVAS</p>	<p>Son drogas que se usan cuando la presión arterial de un paciente baja demasiado. Los vasopresores ayudan a aumentar el flujo de sangre hacia el corazón y así el corazón puede bombear la sangre de manera más eficiente.</p>	<p>Drogas que son requeridas cuando un paciente se encuentra hemodinámicamente inestable, y mejoran la perfusión y función cardíaca del paciente. De acuerdo al control de medicamentos y órdenes médicas.</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal</p>	<p>SI NO</p>
<p>DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA EN SERVICIO</p>	<p>Es el periodo de tiempo en el cual la atención de salud es impartida por personal calificado a una persona hospitalizada, que utiliza una cama de dotación normal para pernoctar en el servicio de salud</p>	<p>Es el periodo de tiempo en el cual la atención de salud es impartida por personal calificado del hospital Roosevelt, calculados desde el día de ingreso.</p>	<p>Cuantitativa</p>	<p>Razón</p>	<p>Días</p>

CHOQUE SÉPTICO	Definido como infección con hipertermia o hipotermia, taquicardia (puede estar ausente en hipotermia) y alteración del estado mental.	<p>Caracterizado por el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, con un sitio de infección demostrado, aunque el hemocultivo no sea necesariamente positivo, en presencia en uno o más de los siguientes signos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Llenado capilar relampagueante (Shock caliente) • Prolongación >2 segundos del llenado capilar (Shock frío). • Disminución de los pulsos periféricos comparados con el central (Shock frío). Extremidades frías o moteadas (Shock frío). • Disminución de la diuresis < 1 ml/Kg/h. • Hipotensión: No es necesaria para el diagnóstico del Shock Séptico. 	Cualitativa	Nominal	SI NO
-----------------------	---	--	-------------	---------	----------

SATURACIÓN VENOSA DE OXÍGENO	La saturación venosa de oxígeno muestra el valor de oxígeno residual que llega el corazón, luego de la extracción tisular.	Su valor está determinado por el equilibrio entre el contenido arterial de oxígeno (CaO ₂) y el consumo tisular de oxígeno (VO ₂). Determinado en muestra sanguínea en el laboratorio del Hospital Roosevelt	Cuantitativa Discreta	De Razón	Porcentaje
---	--	---	--------------------------	----------	------------

Los datos fueron recolectados por medio de una boleta, por parte del investigador revisando la papelería con la que cuenta el paciente en el servicio, la boleta de recolección de datos se elaboró de acuerdo a las variables, para la obtención de información, indicando la fuente de la misma, o la falta de datos y el porque de ésta. La obtención de los datos se realizó de acuerdo al instrumento, en formato electrónico, utilizando el programa Excel..

Se realizó un análisis de la situación, con los datos obtenidos. Los datos de Morbilidad y Mortalidad también se presentaron en cuadros con la edad y sexo. Para el procesamiento de datos y tabulación, se utilizaron los programas de Epi Info y Excel.

El objetivo de la investigación fue correlacionar los niveles de lactato, que tiene el paciente con diagnóstico de choque séptico, como marcador de gravedad que sea capaz de orientar precozmente sobre el pronóstico del paciente, utilizando para esto mediciones seriadas a las 4,8,12,24 horas de ingreso.

Con esto se obtuvo información sobre el manejo que se tuvo en el paciente y si podemos tomar el valor de este componente en sangre, como pronóstico de mejoría del paciente o deterioro. La medición de un solo valor de lactato tiene muchas limitaciones, la medición del lactato de ingreso refleja una concentración de la resultante entre la producción y la eliminación, y no de un manejo terapéutico establecido, además de no saber si habrá una respuesta del paciente al tratamiento instalado, lo cual si se obtendrá tomando dos valores de lactato y valorar la respuesta del paciente al tratamiento terapéutico establecido.

Una limitante que se puede tener en el estudio es el diagnóstico temprano del paciente con choque séptico, el tiempo que transcurre en el traslado del paciente a la unidad de cuidados intermedios o intensivos, mal manejo o manipulación anterior del paciente en otro centro hospitalario. Otra limitación del estudio puede ser que el equipo de gases donde se obtendrá el dato sobre el lactato este con funcionamiento normal, el transporte de la muestra de sangre y el tiempo en procesarla puede afectar también el dato obtenido.

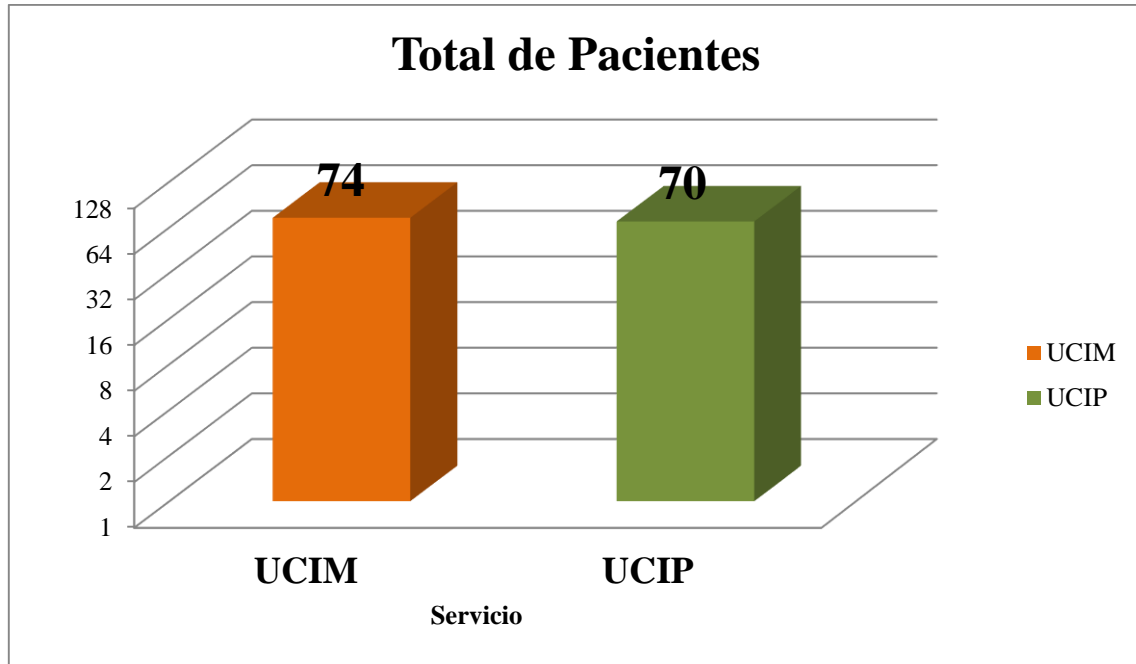
El desarrollo de esta investigación no compromete a sujetos humanos de investigación. Es un estudio descriptivo de categoría II con riesgo mínimo. No se expondrá información que potencialmente pueda vulnerar, discriminar al paciente. La información a utilizar es de carácter público extraída de las fuentes de información oficiales, es decir que la información a recabar, no se vincula a datos de carácter confidencial y de la privacidad de los pacientes. Dado que se trabajara con datos públicos no se hace necesario la aplicación de un consentimiento informado aplicado a nivel colectivo.

El diseño se describe dentro de la modalidad de la investigación bibliográfica y documentada, en la cual se utilizan técnicas que permiten el registro de datos validos y confiables. La validez de esta investigación se apoya en un método que propone desde el principio ético de justicia, evidenciar un problema presente en Guatemala. En un análisis riesgo-beneficio desde la perspectiva ética los productos de esta investigación podrán potenciar acciones de prevención, orientar la formulación de políticas y estrategias, para mejorar las condiciones de salud.

Se utilizó como recurso humano al investigador quién fue el encargado de recavar la información de las papelerías de los pacientes en el servicio con dicho diagnóstico, recurso material se utilizó la boleta de recolección de datos, las que sean necesarias en relación a la muestra para el estudio, económicos el resultado del nivel de lactato fue recavado en el equipo de procesamiento para muestra de sangre de gases venosos de la unidad de cuidados intensivos de pediatría del hospital Roosevelt, no tendrá ningún costo ya que es un examen de rutina que se realiza en pacientes con estos patologías

V. RESULTADOS

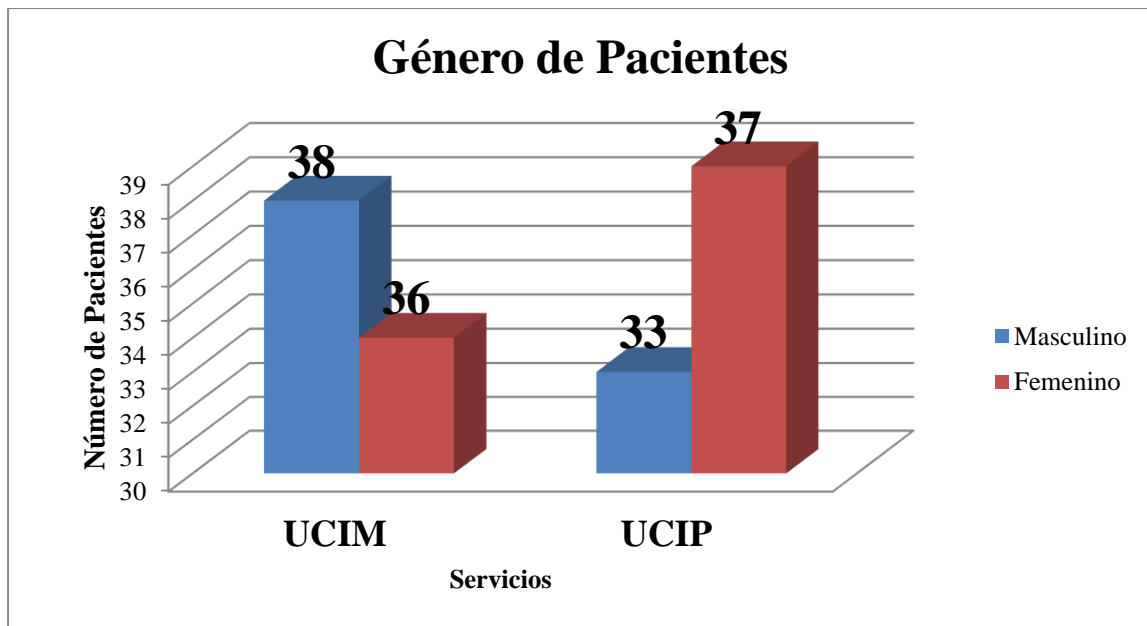
Grafica No.1



Fuente: Hoja de recolección de datos Hospital Roosevelt (2011)

El total de pacientes en el estudio fueron de 144, del cual 74 fueron del servicio de UCIM y 70 de UCIP.

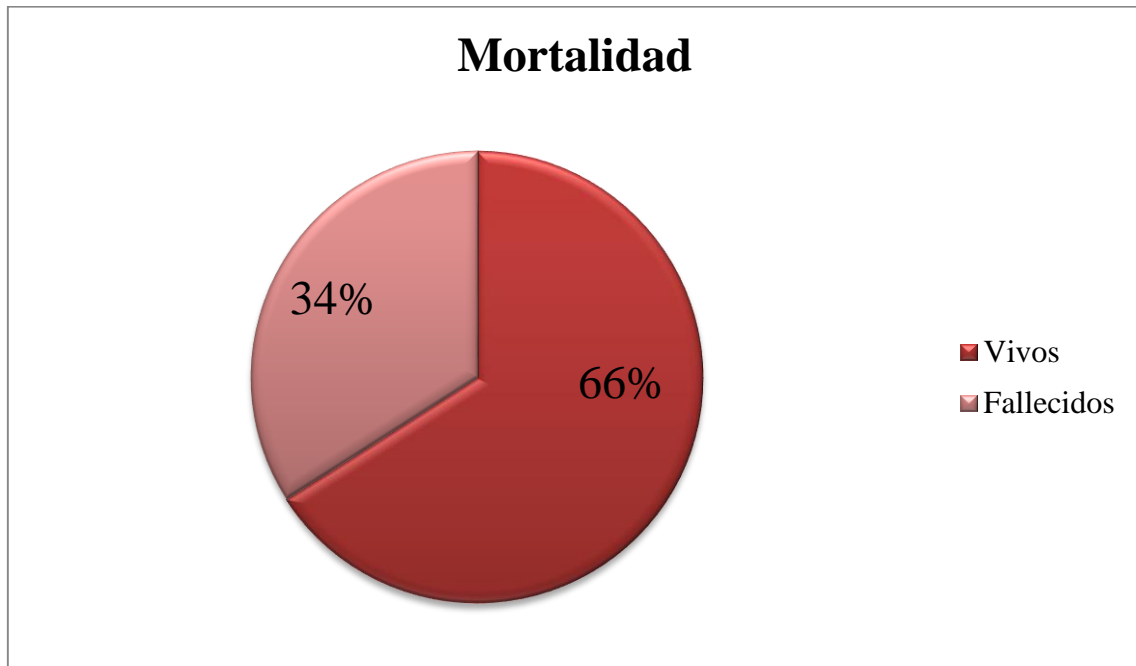
Grafica No.2



Fuente: Hoja de recolección de datos Hospital Roosevelt (2011)

Del total de pacientes 49% fueron masculinos y 51% femenino

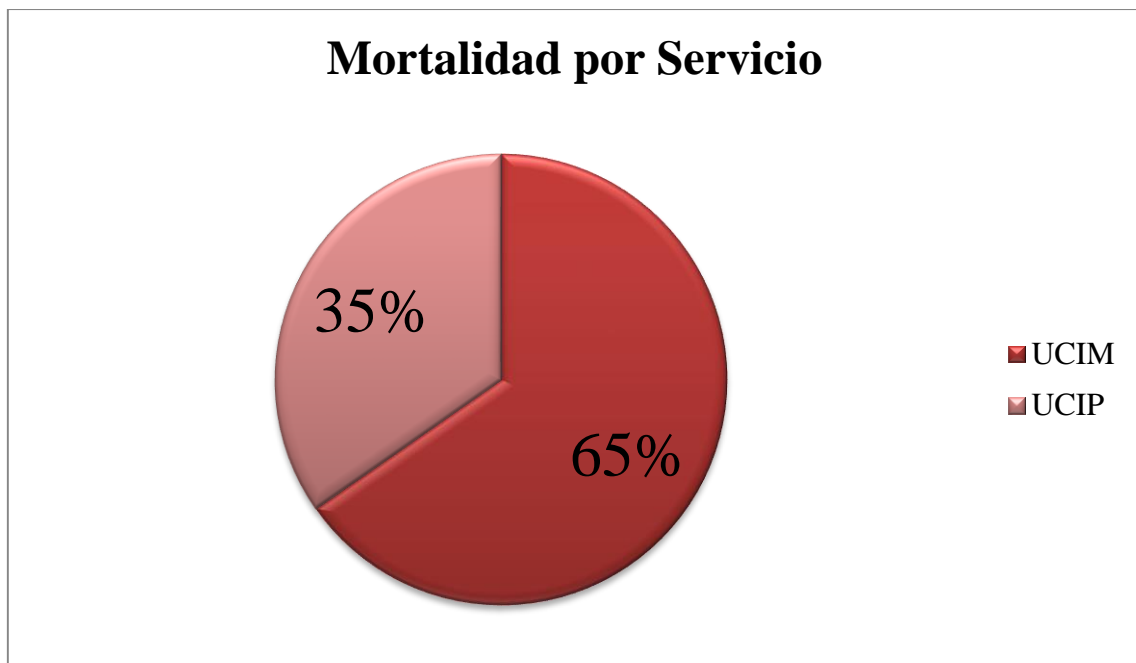
Grafica No.3



Fuente: Hoja de recolección de datos Hospital Roosevelt (2011)

La mortalidad total fue de 34%.

Grafica No.4



Fuente: Hoja de recolección de datos Hospital Roosevelt (2011)

Del total de pacientes fallecidos 65% correspondieron a UCIM y 35% a UCIP

Tablas de Datos

Pacientes de UCIM vivos:

EDAD Tabla 5.1		
	Meses	Años
Media (Promedio)	43.60	3.63
Mediana	26	2.16
Moda	12	1
Valor más Alto	120	10
Valor más Bajo	2	0.16
Niñas	21	
Niños	20	

Días Tabla 5.2	
Media	6.61
Mediana	6.00
Moda	5.00
Valor más Alto	16.00
Valor más Bajo	3.00

Infección Tabla 5.3	
Artritis séptica	2
Celulitis	1
Diarrea	6
Fasceitis	1
Infecc. Piel	2
ITU	4
Mielomeningocele	1
Neumonía	14
Osteomielitis	1
Perforación Intestinal	1
Peritonitis	4
Sepsis neonatal	1
Varicela	1
Ventriculitis	2
Total:	41

Lactato:

Tabla 5.4	Ingreso	4 horas	8 horas	12 horas	24 horas
Media	4.24	4.24	3.83	3.17	2.50
Moda	3	4	2	2	1
Mediana	4	4	3	3	2

Saturación venosa:

Tabla 5.5	Ingreso	4 horas	8 horas	12 horas	24 horas
Media	64.59	63.83	63.17	62.50	64.24
Moda	65	73	73	73	75
Mediana	65	67	70	73	75

Pacientes de UCIM fallecidos:

EDAD 5.6		
	Meses	Años
Media (Promedio)	36.38	3.03
Mediana	21	1.75
Moda	12	1.00
Valor más Alto	120	10.00
Valor más Bajo	1	0.08
Niñas	15	
Niños	17	

Días 5.7	
Media	9.97
Mediana	10.00
Moda	10.00
Valor más Alto	20.00
Valor más Bajo	3.00

Infección 5.8	
Artritis séptica	1
Celulitis	1
Diarrea	6
Fasceitis	2
Infeccion Piel	2
Neumonia	12
Osteomielitis	1
Perforacion Intestinal.	2
Peritonitis	1
Pielonefritis	1
Sepsis neonatal	2
Varicela	1
Total:	32

Lactato:

Tabla 5.9	Ingreso	4 horas	8 horas	12 horas	24 horas
Media	9.45	7.97	7.87	8.42	7.94
Moda	6	10	9	7	9
Mediana	9	8	8	8	8

Saturación venosa:

Tabla 5.10	Ingreso	4 horas	8 horas	12 horas	24 horas
Media	60.32	62.16	64.42	65.87	69.23
Moda	65	55	71	70	69
Mediana	61	62	65	68	69

Pacientes de UCIP vivos:

Edad Tabla 5.11		
	Meses	Años
Media	35.15	2.93
Mediana	24	2
Moda	12	1
Valor más Bajo	2	0.166666667
Valor más Alto	108	9
Femenino	30	
Masculino	24	

Días Tablas 5.12	
Media	8.72
Mediana	9.00
Moda	10.00
Valor más Alto	14.00
Valor más Bajo	5.00

Infección Tablas 5.13	
Artritis séptica	1
Celulitis	0
Diarrea	14
Fasceitis	3
Infeccion Piel	2
ITU	2
Mielomeningocele	0
Neumonía	20
Osteomielitis	1
Perforacion Intestinal	1
Peritonitis	5
Sepis neonatal	0
Varicela	1
Meningitis	1
Ventriculitis	3
Total:	54

Lactato:

Tablas 5.14	Ingreso	4 horas	8 horas	12 horas	24 horas
Media	5.89	5.50	4.22	3.41	2.50
Mediana	6	5	4	3	2
Moda	6	5	3	2	2

Saturación venosa:

Tabla 5.15	Ingreso	4 horas	8 horas	12 horas	24 horas
Media	66.22222222	66.88888889	68.42592593	70.31481481	70.53703704
Mediana	66	67.5	70	70.5	71
Moda	60	73	70	70	78

Pacientes de UCIP fallecidos:

Tabla 5.16		
	Meses	Años
Media	21	1.75
Mediana	12	1
Moda	12	1
Valor más bajo	2	0.166666667
Valor más alto	48	4
Femenino	8	
Masculino	9	

Días Tabla 5.17	
Media	12.82
Mediana	13.00
Moda	8.00
Valor más Alto	20.00
Valor más Bajo	7.00

Infección Tabla 5.18	
Artritis séptica	0
Celulitis	0
Diarrea	2
Fasceitis	1
Infeccion. Piel	0
ITU	1
Erisipela	1
Neumonia	9
Osteomielitis	0
Perforacion Intestinal	1
Peritonitis	0
Sepsis neonatal	0
Varicela	1
Pielonefritis	1
Total:	17

Lactato:

Tabla 5.19	Ingreso	4 horas	8 horas	12 horas	24 horas
Media	6.941176471	7.235294118	6.882352941	6.705882353	6.529411765
Mediana	6	7	7	6	7
Moda	4	7	8	6	7

Saturación venosa:

Tabla 5.20	Ingreso	4 horas	8 horas	12 horas	24 horas
Media	58.41176471	60.23529412	62.82352941	64.47058824	66.76470588
Mediana	60	59	63	65	67
Moda	61	63	65	67	65

VI. DISCUSION Y ANALISIS

Los resultados que se obtuvieron en la investigación son bastantes claros y demuestran la asociación de los niveles de lactato y saturación venosa de oxígeno con mortalidad, en todos los pacientes fallecidos el promedio de lactato en las diferentes tomas que se obtuvieron estuvieron por arriba de 6.5 mmol/litro, siendo la más alta al ingreso y las primeras 4 horas con 6.9 y 7.2 respectivamente por lo cual esto nos orienta en el manejo de nuestros pacientes en áreas críticas con objetivos de reducir el lactato y mejorar la saturación venosa de oxígeno la cual en todos los pacientes fallecidos estuvo por debajo de 66%. Otro dato relevante fue el promedio de edad de los pacientes fallecidos el cual fue de 1.5 años, esto nos indica que estos pacientes tienen un mayor riesgo de mortalidad y tenemos que ser mas agresivos en el manejo hemodinámico y tratamiento antibiótico. Otro dato fundamental fue el promedio de días de estancia en el servicio el cual fue mucho más elevado en los pacientes fallecidos con un promedio de 10 dias en comparación con los vivos que fue de 6 dias.

El uso de aminos vasoactivas igualmente importante en todos los casos vivos se utilizaron en las primeras 24 horas, de los pacientes fallecidos únicamente 2 pacientes no utilizaron aminos vasoactivas, el porcentaje de mortalidad por choque séptico en las unidades de cuidado crítico del hospital Roosevelt fue de 34% con un total de 49 pacientes fallecidos de 144 ingresados con este diagnóstico. El origen infeccioso mas frecuente del choque séptico fueron las neumonías seguidas de la enfermedad diarreica aguda, con los resultados de este estudio espero sea de ayuda para el manejo de pacientes en estado critico con diagnóstico de choque séptico para poder orientar la terapéutica en base a objetivos de reducir y mejorar estos parámetros para poder mejorar el pronóstico de nuestro paciente.

VI. CONCLUSIONES

- 6.1** El principal origen infeccioso del choque séptico fue neumonía.
- 6.2** El mantener el nivel de lactato por arriba de 6.5 mmol/litro en las primeras 24 horas se asoció con mayor mortalidad.
- 6.3** El mantener los niveles de saturación venosa de oxígeno por debajo de 66% en las primeras 24 horas se asoció a mayor mortalidad.
- 6.4** El promedio de edad en los pacientes fallecidos fue de 1.5 años por lo cual se considera con mayor riesgo a estos pacientes
- 6.5** El uso de aminas vasoactivas en las primeras 24 horas mejora el pronóstico de los pacientes con choque séptico.
- 6.6** El promedio de días de estancia hospitalaria fue mayor en los pacientes fallecidos en comparación con los vivos.
- 6.7** El promedio de días de estancia hospitalaria en los pacientes fallecidos fue de 10 días.

VI. RECOMENDACIONES

6.1 Se recomienda realizar un estudio con mayor población para poder corroborar y determinar estos datos clínicos como predictores de mortalidad.

6.2 Se recomienda dar seguimiento a estos estudios y valorar realizar escalas de pronóstico para orientar el manejo de nuestro paciente y mejorar el tratamiento y reducir el porcentaje de mortalidad por choque séptico.

VII. BIBLIOGRAFIA

1. Balk RA. Severe sepsis and septic shock. Definitions, epidemiology and clinical manifestations. Crit Care Clin 2000;16:179-192. 2. Bone RC, Balk RA, Cerra FB.
2. Bone RC, Balk RA, Cerra FB. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest 1992;101:1644-1655.
3. Derek CA, Walter TL. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001;29:1303-1310.
4. Sands KE, Bates DW, Lanken PN. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. JAMA 1997;278:234-240.
5. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. (Eds). Harrison's Principles of Internal Medicine 15 Editions. New York: McGraw-Hill; 2001, pp 214-222.
6. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, et al: Oxygen transport patterns in patients with sepsis syndrome or septic shock: Influence of treatment and relationship to outcome. Crit Care Med 1997; 25:926-936.
7. Mizock BA, Falk JL. Lactic acidosis in critical illness. Crit Care Med. 1992;20:80-93.
8. Nguyen B, Rivers E, Knoblich B, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. Crit Care Med. 2004;32:1637-42.
9. Gore DC, Jahoor F, Hibbert JM, et al. Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. Ann Surg 1996;224:97-102.
10. Criterios de Bone (1991) reafirmados por 2001 International Sepsis Definitions Conference

11. Documento de Consenso SEMES-SEMICYUC. Recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinario de las sepsis grave en los servicios de Urgencias hospitalarios. GRUPO DE TRABAJO DE SEPSIS*: C. LEÓN GIL, L. GARCÍA-CASTRILLO RIESGO, M. MOYA MIRA. ARTIGAS RAVENTÓS, M. BORGES SA, F.J. CANDEL GONZÁLEZ, M. CHANOVAS BORRÁS,
12. Medicine Clinical Guidelines for hemodynamic support of neonates and children with septic shock. (Jun. 2002)
13. Carcillo J.A. Crit Care Clin. 2003 Jul; 19(3): 413 – 40
14. Tabbut S.Crit Care Med 2001;10:1-13. Jardin F et al.Crit Care Med 1990;18:1055-1060
15. Martin C et al.Crit Care Med 1999;27:1708-1713
16. Wiggers CJ et al.Am Heart J 1947;33:633-650. Parrillo JE et al.J Clin Invest 1985;76:1539-1553.
17. Myocardial Dysfunction in Septic Shock. Crit Care Clinics 2000;16:1-28
18. Support of neonates and children with septic shock.(Jun 2002).
19. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. Richard S. Hotchkiss, M.D. and Irene E. Karl, Ph.D. N Engl J Med 2003; 348:138-150 January 9, 2003.
20. RC Bone, RA Balk, FB Cerra, Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis.. Chest 1992;101:1644-1655.
21. J Keane, S Gershon, RP Wise, Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α -neutralizing agent.. N Engl J Med 2001;345:1098-1104.
22. RL Modlin, HD Brightbill, PJ GodowskiThe toll of innate immunity omicrobial pathogens.. N Engl J Med 1999;340:1834-1835.

23. T Vasselon, PA Detmers Toll receptors: a central element in innate immune responses.. Infect Immun 2002;70:1033-104.
24. RL Modlin, HD Brightbill, PJ Godowski The toll of innate immunity on microbial pathogens.. N Engl J Med 1999;340:1834-1835.
25. HS Warren, SF Amato, C Fitting, Assessment of ability of murine and human anti-lipid A monoclonal antibodies to bind and neutralize lipopolysaccharide.. J Exp Med 1993;177:89-97.
26. JL Meakins, JB Pietsch, O Bubenick, Delayed hypersensitivity: indicator of acquired failure of host defenses in sepsis and trauma.. Ann Surg 1977;186:241-250.
27. WD Docke, F Randow, U Syrbe, Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN-gamma treatment.. Nat Med 1997;3:678-681.
28. C-D Heidecke, T Hensler, H Weighardt, Selective defects of T lymphocyte function in patients with lethal intraabdominal infection.. Am J Surg 1999;178:288-292.
29. JD Pellegrini, AK De, K Kodys, JC Puyana, RK Furse, C Miller Graziano Relationships between T lymphocyte apoptosis and anergy following trauma.. J Surg Res 2000;88:200-206
30. S Nelson, SM Belknap, RW Carlson, A randomized controlled trial of filgrastim as an adjunct to antibiotics for treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia.. J Infect Dis 1998;178:1075-1080.
31. Root RK, Marrie TJ, Lodato RF, et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled study of the use of filgrastim in patients hospitalized with pneumonia and severe sepsis. Crit Care Med.
32. TIA Sorensen, GG Nielsen, PK Andersen, TW Teasdale Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees.. N Engl J Med 1988;318:727-732.

33. Mersh CB et al Clin Chest Med 1996;17:183-97.
34. Parsons PE, Clin Chest Med 1996;17:199-12.
35. F. BAIGORRI-GONZÁLEZa Y J.A. LORENTE BALANZA, Centre de Critics. Hospital de Sabadell. Sabadell. España. Servicio de Cuidados Intensivos y Grandes Quemados y Unidad de Investigación. Hospital Universitario de Getafe. Madrid. España
36. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med. 2001;345:1368-77.
37. Chittock D, Baigorri F, Russell J. Randomized controlled trials (RCT's) of increased oxygen delivery (DO₂) in critical illness: A meta-analysis. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:A 466
38. Kern JW, Shoemaker WC. Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. Crit Care Med. 2002;30: 1686-92.
39. Mira JP, Fabre JE, Baigorri F, Coste J, Annat G, Artigas A, et al. Lack of oxygen supply dependency in patients with severe sepsis. A study of oxygen delivery increased by military antishock trouser and dobutamine. Chest. 1994;106:1524-31.
40. Lorente JA, Landín L, De Pablo R, Renes E, Rodríguez-Díaz R, Liste D. Effects of blood transfusion on oxygen transport variables in severe sepsis. Crit Care Med. 1993;21:1312-8.

41. Lorente JA, García-Frade LJ, Landin L, de Pablo R, Torrado C, Renes E, et al. Time course of hemostatic abnormalities in sepsis and its relation to outcome. *Chest*. 1993;103:1536-42.
42. Kaufman BS, Rackow EC, Falk JL. The relationship between oxygen delivery and consumption during fluid resuscitation of hypovolemic and septic shock. *Chest*. 1984;85:336-40.
43. Saturación Venosa de Oxígeno en el niño críticamente enfermo. Guillermo Luis Montalván González, I Luis Orlando Morejón Llanes, II Osvaldo Varela Terciado II.
44. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines for the management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004; 30:536-55.
45. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, Bills DM, Watson RS, Westerman ME, et al. Early reversal of pediatric neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics* 2003;112:793-9.
46. Rivers EP, McIntyre L, Morro DC, Rivers KK. Early and innovative interventions for severe sepsis and septic shock: taking advantage of a window of opportunity. *CMAJ* 2005;October 25, 173(9):1054-65.
47. Antonelli M, Levy M, Andrews PJ. Hemodynamic monitoring in shock And implications for management: International Consensus Conference, Paris, France, 27-28 April 2006. *Intensive Care Med* 2007;33:575-90.
48. Banille E, Vittar M, Sáenz S, Pedraza C, Antelo C, Lazzarin O. Saturación venosa de oxígeno. Su valor en el monitoreo vascular pediátrico 2006. En Prensa: *Archivos Argentinos de Pediatría*
49. Estadística de Unidad de Cuidados Intermedios y Cuidados Intensivos Pediátricos Hospital Roosevelt 2009.

VIII. ANEXOS

Anexo No.1

BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. Datos Generales:

Nombre _____ No. _____

a. Fecha: _____ b. Edad _____ meses c. Género M ___ F ___

2. Datos de Diagnóstico y Tratamiento

2.1 Origen de Foco Infeccioso _____

2.2 Tratamiento con Aminas Vasoactivas SI ___ NO ___ _____ DÍAS

2.3 Días de Estancia Hospitalaria _____

2.4 Muerte SI ___ NO _____

2.5 Lactato Ingreso _____ Nivel de lactato 4 horas _____

Nivel de lactato 8 horas _____

Nivel de lactato 12 horas _____

Nivel de lactato 24 horas _____

2.6 Saturación Venosa de Oxígeno

Ingreso _____

4 Horas _____

8 Horas _____

12 Horas _____

24 Horas _____

IX. PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcial y por cualquier medio la tesis titulada: "LACTATO Y SATURACION VENOSA DE OXIGENO COMO PRONOSTICO DE MORTALIDAD EN PACIENTES PEDIATRICOS CON DIAGNOSTICO DE CHOQUE SEPTICO EN LAS UNIDADES DE CUIDADO INTENSIVO E INTERMEDIOS DEL HOSPITAL ROOSEVELT" para propósitos de consulta académica. Sin embargo quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su producción o comercialización total o parcial.