

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

USO DE ESTEROIDES Y NALOXONE EN SHOCK SEPTICO

Estudio prospectivo y comparativo en 30 pacientes
en la Unidad de Tratamiento Intensivo de Adultos
del Hospital Roosevelt, Abril - Septiembre de 1985.

NORMA GILDA POSADAS LOPEZ

PLAN DE TESIS

	Página
1. INTRODUCCION	1
2. DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA	3
3. REVISION BIBLIOGRAFICA	5
4. MATERIAL Y METODOS	15
5. RESULTADOS	21
6. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS	31
7. CONCLUSIONES	37
8. RECOMENDACIONES	39
9. RESUMEN	41
10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	43

INTRODUCCION

El shock séptico es una entidad clínica caracterizada por hipoperfusión tisular; presentándose por lo común después de bacteremia por bacilos entéricos gram-negativo y también gram-positivo. Esta insuficiencia circulatoria es una consecuencia del aumento de la resistencia vascular periférica, encharcamiento de sangre en la microcirculación, disminución del volumen cardíaco y anoxia tisular.

Como es sabido es una entidad de alta morbimortalidad, por lo que determinar cual es él ó los métodos de tratamiento más apropiados para la supervivencia de los pacientes en nuestro medio, según nuestras condiciones propias es muy importante.

Con el fin de conocer, comparar y establecer nuevas modalidades de tratamiento para los pacientes con shock séptico, se realiza el presente estudio comparativo en 30 pacientes con éste diagnóstico en la Unidad de Tratamiento de Cuidados Intensivos de Adultos del Hospital Roosevelt, representando ellos el 50% del total de pacientes que ingresan a la unidad con éste diagnóstico en un año.

Para ser incluidos, los pacientes tuvieron que llenar los criterios clínicos y de laboratorio para el diagnóstico de shock séptico.

El tiempo para la recolección de los pacientes comprendió el período de abril a septiembre de 1985.

Para realizar el estudio los pacientes fueron integrados en 3 grupos de 10 pacientes cada uno; el grupo A o grupo control en quienes se utilizó el tratamiento médico agresivo ya establecido en esta institución, el grupo B que utilizó el tratamiento

del grupo A más corticosteroides y el grupo C, en el que se empleo el tratamiento del grupo A más naloxone.

En cada uno de estos grupos de pacientes, se evaluó la respuesta terapéutica a los mismos encontrándose una mortalidad del 43% siendo similar el porcentaje de mortalidad en los 3 grupos.

El tiempo promedio de duración de shock fue de 104 horas en promedio para el grupo que utilizó esteroides y de 23 horas para el grupo que utilizó naloxone.

En sí el pronóstico del paciente depende del diagnóstico temprano, de la instalación de un tratamiento de soporte agresivo y de la patología predisponente al mismo.

DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

El shock séptico se caracteriza por perfusión insuficiente de los tejidos, presentando el paciente alteraciones hemodinámicas alteraciones del sensorio, insuficiencia respiratoria, signos de mala perfusión renal, alteraciones del índice cardíaco, vasoconstricción cutánea y anormalidades de coagulación (23).

La literatura reporta una mortalidad de 40-70% en los pacientes con shock séptico. Puede decirse también que es uno de los tipos de shock más difícil de tratar y que el mayor número de muertes ocurre en los primeros tres días, por lo que el tratamiento debe instituirse pronta y agresivamente (1,18).

El tratamiento consiste en reemplazo de líquidos, corrección de acidosis metabólica, antibióticos apropiados, soporte ventilatorio, cardiovascular y renal. Es importante el manejo quirúrgico adecuado a las condiciones predisponentes o subyacentes (drenaje de colecciones, cierre de perforaciones etc.). Debe vigilarse también el desarrollo de posibles trastornos de coagulación (2,23).

Se ha observado recientemente que el sistema de endorfinas está involucrado en la fisiopatología del shock séptico, por lo que se han reportado resultados satisfactorios con el uso de esteroides y bloqueadores de beta-endorfinas en su tratamiento (24).

Estas drogas parecen ser eficaces cuando se dan en la fase hiperdinámica del shock, aunque no hay diferencia en la mortalidad cuando se ha usado en la fase hipodinámica del shock (34).

Por ello, el poder comparar la respuesta terapéutica de estos medicamentos es muy importante para recomendar métodos de tratamiento que mejoren la sobrevivida de los pacientes.

REVISION BIBLIOGRAFICA

El shock séptico es un estado de colapso circulatorio asociado con síntomas tóxicos, dependiente de la difusión de bacterias, sus productos o ambos por la economía a partir de un foco de infección. Los agentes precipitantes pueden ser bacterias gram-negativo (alrededor de 60-70%) ó bacterias gram-positivo (en el 30-40% restante) (25).

En los últimos años selectos estudios sobre hemodinamia han acelerado apreciablemente el desarrollo de un enfoque de acuerdo con los estadios fisiológicos del shock séptico: el hiperdinámico y el hipodinámico. Lillehei identificó el cuadro clásico de disminución del débito cardíaco y alta resistencia periférica que pueden presentarse en todos los tipos de shock (2,23,25).

La mortalidad del shock séptico reportada en la literatura es de 40-70% aún con tratamiento de antibióticos y métodos modernos de resucitación. También se reporta que su diagnóstico en 1958 fue de 0.8 por 1,000 admisiones al hospital, en 1968 aumentó 8 por 1,000 y en los últimos años, 10 por 1,000 (1,23).

El shock tóxico es un cuadro diferente, con sintomatología similar que se reporta de 1,979 a 1,982 de una manera reciente. Es debido al uso de tampones y sobre infección con *Staphylococcus aureus* productor de toxina, notificándose una mortalidad de 13% en mujeres menstruantes. Actualmente ha ido en aumento la proporción de pacientes no menstruantes con esta patología por haber cambiado los materiales y hábitos de uso de los tampones (26,33).

El shock séptico ocurre con mayor frecuencia

en ancianos, recién nacidos y mujeres embarazadas, aunque también es frecuente en pacientes hospitalizados quienes por lo regular tienen una enfermedad de base que los hace susceptibles a invasión bacteriana del torrente sanguíneo. Hay factores predisponentes como diabetes mellitus, cirrosis, leucemia, linfoma o carcinoma diseminado y también circunstancias y procedimientos diagnósticos y terapéuticos como el trasplante, la inmunosupresión y el parto. La sepsis se origina más frecuentemente por gérmenes del tracto gastrointestinal; los microorganismos también pueden provenir del tracto genitourinario, biliar o pulmonar, siendo menos común encontrar el foco en piel, huesos o articulaciones. En pacientes con enfermedades debilitantes puede no encontrarse el foco primario (18,23).

El síndrome de shock séptico no se debe a la invasión bacteriana per sé en la corriente sanguínea sino que está relacionada con la liberación de un lipopolisacárido complejo llamado endotoxina. Esta última es una sustancia capaz de activar el sistema de complemento por la vía clásica a nivel de C3 lo que produce quimiotaxis y citotoxemia. También activa el factor XII de la cascada de coagulación, que a su vez activa el factor XI, desencadenando coagulación. Se forma kalikreina por activación de sus precursores inactivos circulantes, lo que a su vez promueve la formación de bradikina, que es un potente vasodilatador local. Todo esto conduce a estancamiento de la sangre en los tejidos periféricos, aumentando también la permeabilidad capilar produciendo lesión tisular localizada. Además la endotoxina per sé por un mecanismo análogo a la reacción de Schwartzmann generalizada produce trombos de fibrina en los capilares y éstos forman los núcleos de los agregados de fibrina y plaquetas que son típicos del cuadro patológico en el shock avanzado (23,24,25,29,32,35).

Se ha observado recientemente que el sistema de endorfinas está involucrado en la fase temprana o hiperdinámica del shock séptico, sugiriendo que es allí donde actúan los corticosteroides así como los bloqueadores de beta-endorfinas. Las endorfinas son beta-lipoproteínas que se han descubierto en hipófisis principalmente, ganglios simpáticos y médula adrenal. Estas se clasifican en alfa, beta, gamma y sigma según su acción. Las beta-endorfinas se secretan concomitantemente con el ACTH, ya que tienen péptidos en común y son liberadas en la sangre en ocasión de stress. También se sabe que los valores de beta-endorfinas se acumulan 6 veces más en plasma que en el sistema nervioso central en caso de shock. La hipotensión es producida porque actúa sobre los receptores opioides en el sistema nervioso central. También se ha descubierto estos mismos receptores cerca del centro respiratorio, a lo que se ha atribuido la alteración respiratoria en estos pacientes (3,8,9,12,14,21,22,28,31).

En esta afección multisistémica los riñones y los pulmones son órganos especialmente susceptibles a la endotoxina; la oliguria y taquipnea y en algunos casos el edema pulmonar se desarrollan con rapidez. En general, el corazón y el cerebro casi no son dañados en los estadios tempranos del shock; la insuficiencia del miocardio y el coma son manifestaciones tardías y a menudo terminales en este síndrome (23).

Hay signos importantes que han sospechar que un paciente presente shock sépticos como lo son:

1. Disminución de la presión arterial (en 30 torr sistólica y 20 torr diastólica) por debajo de normal por más de cuatro horas y que no responde a la restitución, de la volemia.

2. Oliguria por más de 4 horas (menos de 20 ml por hora).
3. Fiebre.
4. Alteraciones del estado de consciencia.
5. Taquipnea.
6. Taquicardia.
7. leucocitosis (más de 11,000/ μ L) ó leucopenia (menos de 3,000/ μ L) con disviación a la izquierda.
8. Cayados (más de 10.5%).
9. Aumento de la velocidad de sedimentación.
10. Alteraciones de las pruebas de coagulación.
11. Exámenes de laboratorio anormales de 3 o más sistemas orgánicos que incluyan: sistema gastrointestinal, hepático, muscular, genitourinario, cardiovascular, neurológico, membranas mucosas (vaginitis, faringitis o conjuntivitis).
12. cultivos positivos de cualquier secreción.
13. Antecedentes de procesos invasivos o quirúrgicos 48 antes o en la presencia de un proceso primario séptico (1,4,21,25).

Es importante mencionar que el shock séptico se divide en dos estadios que se diferencian por su fisiopatología. El temprano o hiperdinámico, con morbilidad de un 20% de pacientes y el tardío o hipodinámico en el que la mortalidad es del 80%.

Para el diagnostico hay criterios clínicos y de laboratorio que también se diferencian de acuerdo al estadio hipo o hiperdinámico en que se encuentra el paciente (23,27).

ESTADIO TEMPRANO O HIPERDINAMICO ESTADIO TARDIO O HIPODINAMICO

Taquicardia

Taquipnea

Taquicardia

Depresión respiratoria

Fiebre

Extremidades calientes

Pulso saltón

Presión arterial normal o elevada

Índice cardíaco elevado

Disminución de la resistencia

vascular

Poliuria

Confusión mental, ocasionalmente

alucinaciones

PRUEBAS DE LABORATORIO

ESTADIO TEMPRANO O HIPERDINAMICO

Hipoxemia

Alcalosis respiratoria

Acidosis metabólica

Shunt pulmonar marcado

Hiperglicemia

Anormalidades de coagulación leve

Lactato en sangre normal o leve-

mente elevado

Hipotermia

Extremidades frías

Pulso disminuido

Hipotensión

Índice cardíaco disminuido

Aumento de la resistencia

vascular

Oliguria

Letargia o coma

ESTADIO TARDIO O HIPODINAMICO

Hipoxemia

Acidosis respiratoria

Acidosis metabólica

Shunt pulmonar grave

Hipoglicemia

Coagulopatía marcada

Lactato en sangre con marcada

elevación

La evolución del paciente depende de la vigilancia cuidadosa de éste en 4 parámetros específicamente:(23)

1. El estado de la circulación pulmonar y en menor grado de la función ventricular izquierda; deben ser vigilados mediante la inserción de un catéter de Swan-Ganz. La presión venosa central da un buen índice de la relación entre la actividad del ventrículo derecho y el volumen efectivo de la sangre lo que nos servirá de guía para la restitución de líquidos.
2. La presión del pulso sirve como cálculo del volumen.
3. La vasoconstricción cutánea da un buen dato acerca de la resistencia periférica aunque no refleja de manera segura la irrigación sanguínea del riñón, cerebro e intestino.
4. El volumen urinario de cada hora se debe usar como guía del flujo sanguíneo esplácnico y de

la función visceral. Por lo común esto requiere la colocación de una sonda vesical.

Es importante sean tomados como complemento al seguimiento de éstos pacientes los siguientes exámenes de laboratorio: hematología completa con recuento de globulos blancos, hematócrito, hemoglobina, velocidad de sedimentación, recuento de palquetas, frote periférico, exámen de orina completo, nitrogeno de urea y creatinina, medición de electrolitos (sodio y potasio principalmente), bicarbonato, lactato sanguíneo, gases arteriales, electrocardiograma y cultivos principalmente, así como pruebas de coagulación.

Las complicaciones en el shock séptico son principalmente defectos de coagulación, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal e insuficiencia cardíaca (14,28).

TRATAMIENTO

En esta entidad el mayor número de muertes se da en los primeros tres días, por lo que el tratamiento debe instituirse pronta y agresivamente. El tratamiento consiste en sostén ventilatorio sustitución de volumen, cirugía su fuese necesario, drogas vasoactivas, digital y diuréticos. Se ha escrito mucho sobre el efecto benéfico de los corticosteroides especialmente en las primeras 24 horas de la presentación clínica del shock séptico (34).

El uso de corticosteroides ha sido extremadamente controversial; analizando esto en 1970 Motsay refiere el 83% de sobrevivencia en pacientes que usaron esteroides; Schumer realiza un estudio con 172 pacientes con shock séptico, formando 3 grupos de estudio; 43 tratados con dexametasona, 43 tratados con metilprednisolona y 86 tratados con solución salina

en un estudio controlado doble ciego y al azar, reportándose una mortalidad de 11.6% de los tratados con metilprednisolona, 9.3% de los tratados con dexametasona y 38.4% de los tratados con solución salina isotónica. Posteriormente el mismo autor emprende otro estudio, ahora con 168 pacientes, formando siempre los 3 grupos antes mencionados obteniéndose una mortalidad de 42.5% de los tratados sin esteroides y 14% de los tratados con esteroides. Es de mencionar también que las complicaciones en este estudio se produjeron solamente en 6% de los pacientes en ambos grupos. También Christy reporta 82% de sobrevivencia en los pacientes que utilizó esteroides, mientras que Kreger reporta una mortalidad de 74% y Sprung una mortalidad de 76%. (20,30,34).

Los posibles efectos benéficos de acción de los glucocorticoides son: estabilización de los lisosomas, inhibición del complemento y restricción de la diapedesis de los granulocitos, mejoría de la función del miocardio, desviación a la derecha de la curva de disociación de la hemoglobina con mejoría en defectos metabólicos, cuando se da de forma aguda no altera la fagocitosis o la actividad bactericida de los neutrofilos aunque la función de los monocitos si puede ser afectada. Su efecto sobre la actividad del sistema de kalikreina no es bien conocido. Se ha escrito además que pueden suprimir la liberación de endorfinas (21,31,34).

La vía de administración de los corticosteroides en caso de shock septico cada 4-6 horas, siendo raro que los efectos de la droga se presenten antes de los 30 minutos, (generalmente 1-6 horas). Se recomienda continuarlos hasta que el paciente se haya estabilizado, por lo general no más de 48-72 horas. La supresión abrupta después de este tiempo de utilización, no produce efectos nocivos (24,27).

Se ha obtenido una mejor respuesta terapéutica en cada uno de 5 pacientes con shock séptico siendo tratado con esteroides pero en ninguno de 4 con shock cardiogénico (18).

Las complicaciones con terapia de corticoesteroides en shock séptico ha sido en 36% de los pacientes en quienes se usa dexametasona, en 14% de los que recibieron metilprednisolona. Este último se ha dicho que penetra más en los compartimientos celulares que la dexametasona, reportándose también que ésta produce más incidencia en superinfecciones. Las complicaciones más frecuentemente observadas en esta entidad clínica por el uso de esteroides son: hemorragia gastrointestinal superior, hiperglicemia, superinfecciones psicosis y arritmias (34).

En 1961 Lewinstein sintetiza la naloxona (N-alil oximorfona); es considerada como antagonista y agonista parcial de los opioides y tiene acción química directa contra los morfínicos a nivel de sus receptores celulares y enzimas, actuando por competición (6,13). Su acción intravenosa es a los 30-120 segundos y por vía intramuscular o subcutánea es a los 3 minutos. Una dosis de 0.4 mg IV dura media hora a 45 minutos y la misma dosis IM tiene una duración de su acción de 2 horas. Alcanza concentraciones en el cerebro de 0.25% a los 10 minutos; su difusión y excreción cerebral es rápida, así como también se ha estudiado que lo es en el paso trasplacentario con concentraciones idénticas en el feto y la madre. No tiene acción sobre el electroencefalograma. No tiene acción sobre el tubo digestivo o urinario. En pacientes con depresión respiratoria hay aumento de la frecuencia en término de 1-2 minutos. No modifica los efectos depresores respiratorios de barbitúricos, alcohol ni otros depresores que son opioides. No produce depresión cardiovascular, está desprovista de acción analgésica,

y no eleva el umbral de percepción dolorosa por lo que debe tomarse en cuenta en pacientes intubados. No modifica el diámetro pupilar ni las funciones psicomotoras aunque no se sabe el estadio usual de las pupilas en el shock séptico. No produce secreción de la hormona antidiurética. No hay propiedades toxicomanógenas o de acostumbramiento al naloxone. así también no engendra dependencia física o psíquica. (3,13,17,19,27,36)

Naloxone se ha utilizado en cualquier tipo de shock; algunos estudios con efectos muy significativos incluso en pacientes en quienes se diagnosticó shock irreversible; se reporta que aumenta en un 45% la presión arterial en pacientes con shock séptico (7,15,16,25,26,35,38).

En pacientes con esta patología se ha presentado mejoría en el estado de conciencia, frecuencia respiratoria y excreción urinaria en pocos minutos (17). Se ha reportado algunos casos de hipertensión y se ha contraindicado en fallo ventricular izquierdo y fibrilación ventricular (11,12,19,20,35).

La dosis que ha sido utilizada en shock séptico ha sido de 0.4-1.2 mg/dosis, administrándose la siguiente según la respuesta del paciente. Higgins et al reporta el uso de infusión continua por 24 horas en adultos. Otros han utilizado 0.1mg/kg de peso en infusión continua por 24 horas y en pacientes pediátricos 2.33-3.11mg/kg de peso en infusión continua por 48 horas (7,10,14).

Cohen y colaboradores han utilizado dosis de más de 4mg/kg de peso en voluntarios sin tener mayores alteraciones. Para ver efectos colaterales en otro estudio utilizaron dosis de 0.3-1mg/kg de peso dosis y los efectos fueron leves o no se presentaron

en quienes se administro de 2-4mg/kg de peso sólo se presentó entumecimiento de extremidades, tinnitus y apatía en los 15-30 minutos de administración de la droga (5).

Está claro que se necesitan estudios prospectivos y al azar en nuestro medio para establecer un manejo temprano y apropiado en estos pacientes.

MATERIAL Y METODOS

Para el presente trabajo se estudiaron los pacientes que llenaron los criterios clínicos y de laboratorio de shock séptico, quienes fueron ingresados a la Unidad de Tratamiento Intensivo de Adultos del Hospital Roosevelt.

Se tomó como muestra el total de pacientes con shock séptico que ingresaron en el transcurso de 6 meses en ésta institución, correspondiendo ello a 30 pacientes, los cuales se formaron en 3 grupos así:

GRUPO A (CONTROL): En estos pacientes no se utilizó ninguno de los fármacos en estudio sino el tratamiento médico agresivo ya establecido (soluciones, antibióticos adecuados, drogas vasoactivas etc.).

GRUPO B(ESTEROIDES): En los pacientes de este grupo se utilizó el tratamiento anterior más glucocorticoides en una sola dosis (Hidrocortisona a 50 mg/kg de peso), administrados por vía endovenosa.

GRUPO C(NALOXONE): En estos pacientes se utilizó el tratamiento médico del grupo A más naloxone a dosis de 0.1 mg/kg de peso por día por 48 horas en infusión continua.

Cada grupo de estudio estuvo constituido por 10 pacientes para hacer un total de 30. Las edades fueron de 13 años y más, ambos sexos, sin distinción de razas.

Se recopiló una ficha de resumen de datos en donde se indicaron los parámetros clínicos y de laboratorio que fueron tomados en cuenta, anotándolos en la misma.

Los criterios diagnósticos y de Seguimiento que se tomaron en cuenta para el ingreso de los pacientes al estudio fueron:

CLINICOS

Presion arterial: Disminución de la presión arterial (30 torr sistólica y 20 torr diastólica) sobre la normal para el paciente, por más de 4 horas y que no responde a la recuperación de la volemia.

Temperatura; más de 38.8°C o menos de 35.6°C.

Frecuencia cardíaca: más de 100 latidos por minuto.

Frecuencia respiratoria: si presenta más de 20 respiraciones por minuto.

Sensorio: alteraciones del estado de conciencia en apertura de ojos, respuesta motora, respuesta verbal.

Llenado capilar: signos de cianosis o alteraciones del riego sanguíneo en piel, mucosas, lechos ungueales.

Volumen de orina por hora: excreta urinaria de menos de 20cc por hora o presencia de oliguria por más de 4 horas.

Antecedentes: historia de procesos invasivos o quirúrgicos 48 horas antes o en presencia de un proceso séptico primario.

EXAMENES DE LABORATORIO

Recuento de glóbulos blancos: leucocitos, más de 11,000 ó menos de 3,000 con desviación a la izquierda;

cayados más de 10.5%. Pruebas de coagulación: prolongación del tiempo de protombina, prolongación del tiempo parcial de tromboplastina, descenso de fibrinógeno, descenso de plaquetas a menos de 100,000 frote periférico con glóbulos rojos fragmentados. Cultivos positivos de cualquier secreción, sangre u orina.

Exámenes de laboratorio normales de 3 o más sistemas orgánicos que incluyan, sistema gastrointestinal, hepático, muscular, renal, cardiovascular, neurológico, membranas mucosas (vaginitis, faringitis, conjuntivitis).

Si el paciente presentó 6 o más de estos criterios, fue incluido en el estudio, por lo cual fue ingresado a la Unidad de Tratamiento Intensivo de Adultos en donde se le inicio el tratamiento Intensivo de Adultos en donde se le inició el tratamiento médico agresivo ya establecido.

Cada paciente fue enumerado secuencialmente al momento de entrar al estudio para incluir a cada paciente en uno de los 3 grupos de estudio, se utilizó una distribución de números al azar así:

Pacientes del grupo A: 4, 7, 11, 12, 13, 16, 18, 21, 27, 29
Pacientes del grupo B: 2, 3, 6, 14, 17, 19, 22, 23, 26, 28
Pacientes del grupo C: 1, 5, 8, 9, 10, 15, 20, 24, 25, 30

Los paciente fueron evaluados al inicio, recolectándose todos sus datos en la ficha correspondiente. Los medicamentos fueron administradas indistintamente en cualquiera de las dos fases de shock en que se encontraba el paciente, evaluandose su respuesta terapéutica a los 10, 30 y 60 minutos y luego cada hora por 24 horas, sino existió alguna variación importante se anotaron los parámetros de seguimiento hasta el séptimo día.

Los criterio de egreso del estudio se describen

a continuación. Si el paciente cumplió 6 de estos criterios de mejoría se consideró como una respuesta adecuada y de buen pronóstico. También se consideró como egresado del estudio a aquellos pacientes en quienes se presentó desenlace fatal.

Los criterios de mejoría fueron:

- 1- Elevación de la presión sanguínea
- 2- Caída del pico febril o restauración de la temperatura a 36.5°C
- 3- Aumento de la presión del pulso
- 4- Retorno a la normalidad de la PVC o presión capilar en muñeca cuando fue tomada.
- 5- Disminución de la frecuencia respiratoria a menos de 20 por minuto.
- 6- Mejoría del sensorio.
- 7- Disminución de la cianosis periférica
- 8- Calentamiento de la piel de las extremidades.
- 9- Producción de 40-50 ml de orina en caso de oliguria o disminución de esta cifra en caso de poliuria.
- 10- Erradicación del germen de la puerta de entrada.
- 11- Caída de globulos blancos en un 15% en caso de leucocitosis o aumento en caso de leucopenia.

Las variables medidas como respuesta terapéutica a los medicamentos son:

Presión arterial, frecuencia cardíaca, temperatura, frecuencia respiratoria, excreta urinaria, presión venosa central, presión capilar en muñeca, sensorio, llenado capilar.

La presión capilar en muñeca no siempre fué cuantificable, ya que no estuvo disponible en todos los casos.

Todos los valores fueron anotados en las casillas

correspondientes. Sólo las variables sensorio y llenado capilar fueron evaluados en un forma más subjetiva por cruces así:

	Llenado capilar	Sensorio
+++	piel tibia y turgente	conciente en 3 esferas
++	palidez o cianosis leve	estupor, poca respuesta verbal o motora
+	cianosis marcada	estado de coma

Todos estos datos fueron tabulados y analizados estadísticamente con: Media, Desviación estandar, Porcentajes; X^2 de Pearson y t de Student según estuviera indicado.

Si el paciente después de haber presentado una buena respuesta clínica y de laboratorio, presentó alguna otra complicación no relacionada con shock séptico fallece, no era incluido dentro del grupo de pacientes con falla terapéutica.

CUADRO Nº 1
EDAD Y SEXO DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE SHOCK SEPTICO INGRESADOS A LA UNIDAD DE TRATAMIENTO INTENSIVO DE ADULTOS DEL HOSPITAL "ROOSEVELT" ABRIL-SEPTIEMBRE DE 1985

EDAD	FEMENINO	%	MASCULINO	%	TOTAL	%
13 - 22	4	21	2	18	6	20
23 - 32	5	26	2	18	7	23
33 - 42	4	21	3	27	7	23
43 - 52	1	5	1	9	2	7
53 - 62	1	5	3	27	4	13
63 - 72	2	11	0	0	2	7
73 - 82	1	5	0	0	1	3
83 - 92	1	5	0	0	1	3
TOTAL	19	100	11	100	30	100

FUENTE: Ficha de Recolección de datos.

CUADRO Nº 2

COMPARACION DE LOS TRES GRUPOS DE ESTUDIO CON DIAGNOSTICO DE SHOCK SEPTICO ANTES DEL TRATAMIENTO. HOSPITAL "ROOSEVELT" ABRIL-SEPTIEMBRE 1985

	A	B	C
EDAD (PROMEDIO)	50±19.3	31±15.5	35±16.1
SEXO			
Masculino (No. de casos)	4	2	5
Femenino (No. de casos)	6	8	5
ESTADO DE SHOCK			
Hiperdinámico (No. de casos)	7	5	6
Hipodinámico (No. de casos)	3	5	4
HALLAZGOS CLINICOS			
PRESIÓN ARTERIAL			
Sistólica (Torr Promedio)	66±34.6	70±12.6	80±10.9
Diastólica (Torr Promedio)	41.5±21.2	41± 7	52±10.7
Frecuencia cardíaca (Promedio)	105±26.5	121±13.4	130±16.4
Frecuencia respiratoria (Promedio)	26.9±5.7	31.6±12.4	33±14.5
Temperatura (Promedio)	37.8 ±1.25	37.9±1.41	36.6±1.19
Excreta Urinaria (ml/h, Promedio)	48.5±34.9	49±32.8	63.5±69.3
SENSORIO			
+++ (No de casos)	1	1	1
++ (No. de casos)	3	6	5
+ (No. de casos)	6	3	4
LLENADO CAPILAR			
+++ (No. de casos)	0	0	0
++ (No. de casos)	5	6	5
+ (No. de casos)	5	4	5
HALLAZGOS DE LABORATORIO			
LEUCOCITOS			
≥ 11,000/ml (No. de casos)	6	5	5
≤ 3,000/ml (No. de casos)	1	3	4
Pruebas de coagulación ANL			
(No. de casos)	4	5	6
Pruebas Renales ANL (No. de casos)	7	6	6
Pruebas Hepáticas ANL			
(No. de casos)	5	2	5
Glucosa alterada (No. de casos)	6	4	3
Electrolitos ANL (No. de casos)	3	3	1

Fuente: Ficha de Recolección de datos

CUADRO Nº 3

CAUSAS PREDISPONENTES DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE SHOCK SEPTICO EN EL HOSPITAL "ROOSEVELT" ABRIL SEPTIEMBRE DE 1985

DIAGNOSTICO PREDISPONENTE	FRECUENCIA	PORCENTAJE%
Problemas Respiratorios	18	22.5
Problemas Gastrointestinales	23	28.7
Problemas Renales	5	6.2
Problemas Ginecobstetricos	13	16.2
Problemas cardiovasculares	7	8.7
Problemas oseos o en piel	5	6.2
Problemas del SNC	4	5.0
Problemas Hematológicos	5	6.2
TOTALES	80	100.0

Fuente: Fichas de recolección de datos.

CULTIVOS POSITIVOS Y NEGATIVOS EN LOS TRES GRUPOS DE ESTUDIO, HOSPITAL "ROOSEVELT". ABRIL - SEPTIEMBRE 1, 985.

CULTIVOS	A			B			C		
	H	M	U	H	M	U	H	M	U
POSITIVOS									
SALMONELLA T.				2					
BACTEROIDES							1		
PSEUDOMONA					1				
E. COLI									
OTROS GRAM- NEGATIVO									1
STAPHYLOCOCCUS A.							1		
NEUMOCOCO									
OTROS GRAM- POSITIVOS				1	1	1			
NEGATIVOS				3	1	1	3		
TOTALES	0	0	0	4	1	3	1	1	1

Fuente: Fichas de Recolección de Datos.

REFERENCIA:

- H - HEMOCULTIVO
- M - MIELOCULTIVO
- U - UROCULTIVO
- B - SECRECION BRONQUIAL
- P - SECRECION PIEL

CUADRO No 5

COMPARACION DE LOS ESTADIOS DE SHOCK SEPTICO RESPECTO A LA SOBREVIVENCIA O MORTALIDAD EN LOS TRES GRUPOS DE PACIENTES. HOSPITAL "ROOSEVELT". ABRIL-SEPTIEMBRE 1985

ESTADIO DE SHOCK	A		B		C	
	V	F	V	F	V	F
HIPODINAMICO	1	2	3	2	1	3
HIPERDINAMICO	5	2	3	2	4	2
TOTALES	6	4	6	4	5	5

$X^2=0.82$

Fuente: Ficha de recolección de datos

CUADRO Nº 6

COMPARACION DE LOS TRES GRUPOS DE ESTUDIO CON DIAGNOSTICO DE SHOCK SEPTICO DESPUES DEL TRATAMIENTO. HOSPITAL "ROOSEVELT" ABRIL-SEPTIEMBRE 1985.

	A	B	C
<u>HALLAZGOS CLINICOS</u>			
<u>PRESION ARTERIAL</u>			
Sistólica (torr, promedio)	103±14.8	92±34.5	96 ±19.5
Diastólica (torr, promedio)	64±11.13	61±21.6	59±10.4
Frecuencia cardíaca (promedio)	89± 1	88± 6.18	86.4±8.45
Frecuencia respiratoria (promedio)	19.2±1.36	197.±1.27	19 ±1.54
Temperatura (promedio)	37.2±0.89	37.±0.29	36.4±0.68
Excreta Urinaria (ML/H, (promedio)	75.5±54.3	83.3 ±55.8	82.3±87.6
<u>Sensorio</u>			
+++ (No. de casos)	1	2	1
++ (No. de casos)	4	2	5
+ (No. de casos)	5	6	4
<u>Llenado Capilar</u>			
+++ (No. de casos)	0	0	1
++ (No. de casos)	2	5	4
+ (No. de casos)	8	5	5
<u>HALLAZGOS DE LABORATORIO</u>			
<u>Leucocitos</u>			
≥ 11,000/ML (No. de casos)	4	6	3
≤ 3,000/ML (No. de casos)	0	2	2
Pruebas coagulación ANL (No. de casos)	2	3	2
Pruebas renales ANL (No. de casos)	5	4	3
Pruebas hepáticas ANL (No. de casos)	3	1	2
Glucosa Alterada (No. de casos)	3	3	0
Electrolitos ANL (No. de casos)	3	3	1

Fuente: Ficha de recolección de datos.

CUADRO Nº 7

TIEMPO PROMEDIO DE RECUPERACION DE SIGNOS VITALES EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE SHOCK SEPTICO EN EL HOSPITAL "ROOSEVELT" ABRIL-SEPTIEMBRE 1985

GRUPOS	S/V	\bar{X} RECUPERACION EN HORAS
	P/A	27 horas
CONTROL	FC	28 horas
	FR	34 horas
	T°	2 horas
	P/A	21 horas
ESTEROIDES	FC	19 horas
	FR	27 horas
	T°	7 horas
	P/A	13 horas
NALOXONE	FC	13 horas
	FR	10 horas
	T°	6 horas

Fuente: Ficha de recolección de datos

CUADRO No. 8

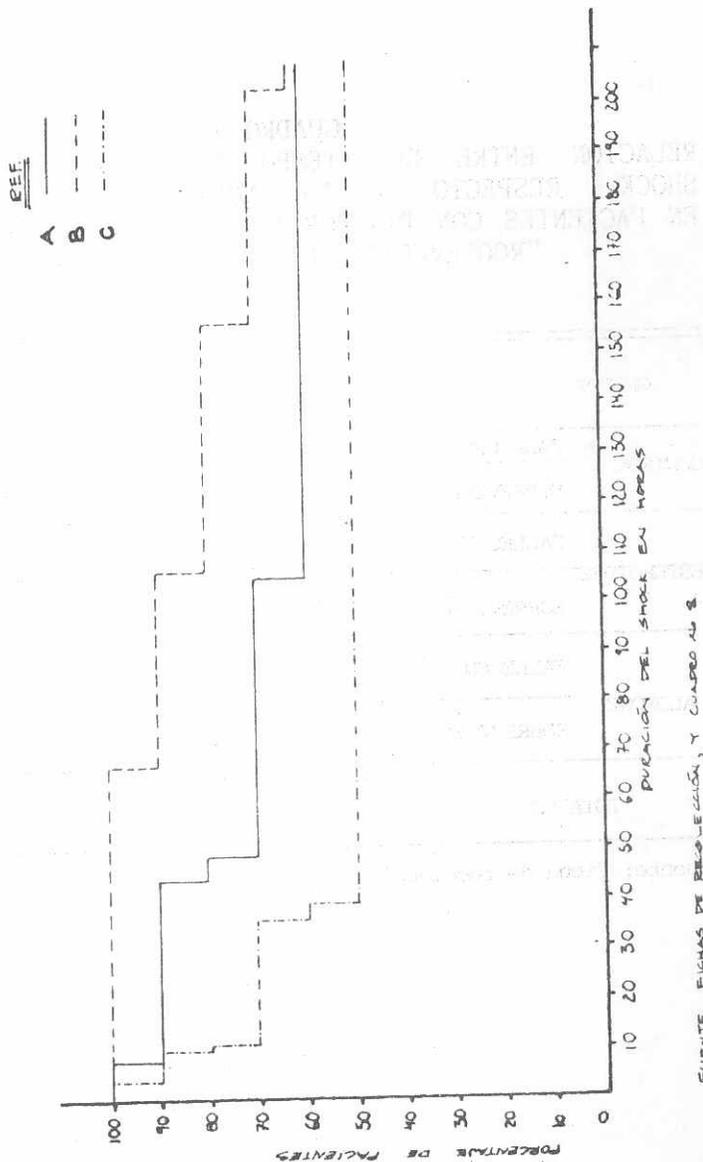
RELACION ENTRE EL TIEMPO PROMEDIO DE DURACION DEL SHOCK, RESPECTO A LA MORTALIDAD Y SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE SHOCK SEPTICO EN EL HOSPITAL "ROOSEVELT"; ABRIL-SEPTIEMBRE DE 1985

GRUPOS	FRECUENCIA	%	TIEMPO DE DURACION SHOCK	
CONTROL	FALLECEN	4	40	51 horas
	SOBREVIVEN	6	60	78 horas
ESTEROIDES	FALLECEN	4	40	133 horas
	SOBREVIVEN	6	60	60 horas
NALOXONE	FALLECEN	5	50	20 horas
	SOBREVIVEN	5	50	27 horas
TOTALES	30	100	392 horas	

Fuente: ficha de recolección de datos.

GRAFICA No 1

AGRESIVIDAD DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE SHOCK SEPTICO EN LOS TRES GRUPOS DE ESTUDIO, RESPECTO A LA DURACION DEL SHOCK EN HORAS. HOSPITAL "ROOSEVELT" ABRIL - SEPTIEMBRE DE 1985.



FUENTE: FICHAS DE RECOLECCIÓN, Y CUADRO No 8

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En este estudio los pacientes con diagnóstico de shock séptico en quienes se utilizaron diferentes tratamientos hacen el 50% del universo de pacientes recibidos en la Unidad de Cuidados Intensivos de adultos del hospital Roosevelt en 1 año, lo que hace un total de 30 pacientes de los cuales el 63% lo constituyó el sexo femenino (19 casos) y el 37% (11 casos) el sexo masculino.

En la literatura se reporta que en el sexo femenino el shock séptico es más frecuente en menores de 40 años, lo que coincide con este estudio ya que el rango de edades más afectado fue de 13 a 42 años y para el sexo masculino el de 33-62 años, lo que también se asemeja con lo publicado con respecto a este sexo, de que es más frecuente después de los 40 años (23). Esto puede apreciarse en el cuadro No. 1.

Al comparar los tres grupos de estudio al inicio del mismo (cuadro No.2), algunas diferencias se hacen apreciables; esto es consecuencia probable del número de casos asignados a cada grupo. Específicamente, los grupos fueron diferentes al inicio en los siguientes parámetros: Edad: los pacientes del grupo A presentaron una edad mayor (50 ± 19.3 años) que los de los grupos B o C (31 ± 15.5 y 35 ± 16.2 años, respectivamente; $t = 2.37$ y 2.34 $p < 0.05$). En este mismo grupo, la frecuencia cardíaca fue menor (105/min) que en los grupos B o C (121 y 130, $t = 1.7$ y 2.5 , $p < 0.05$ y 0.01 respectivamente al comparar A con B y A con C). Los pacientes del grupo C presentaron menor temperatura (36.6°C) que en los grupos A o B (37.8°C y 37.9°C respectivamente, $t = 0.29$ y 2.2 $p < 0.1$ y $p < 0.05$). La presión arterial

diastólica fue más alta en el grupo C que en los grupos A o B $t = 0.05$ y 1.4 , al comparar A con B y A con C, $P < 0.1$ ambas comparaciones. En resumen al inicio del estudio y antes de recibir tratamiento, los pacientes del grupo C se encontraban en ventaja respecto a edad (más jóvenes) y presión arterial diastólica (más alta) en relación con el grupo control, aunque también estaban más taquicardios y afebriles en relación con los otros grupos. Estas diferencias, así como la edad más avanzada en el grupo A (control) deberán tomarse en cuenta al interpretar los resultados del estudio.

Con respecto a las causas predisponentes de los pacientes en estudio, se resumen por sistemas afectados en el cuadro No. 3, mostrándose que en su mayoría (28.7%) fueron los del tracto gastrointestinal, siguiéndole en frecuencia los problemas respiratorios, coincidiendo con lo reportado por Sprung (34). Para conocer y analizar mejor la patología predisponente encontrada en este estudio, se describen a continuación por grupo y por número de casos así:

Grupo A: Síndrome de dificultad respiratoria del adulto (1), Síndrome de coagulación intravascular diseminada (1), Infección pélvica (1) Celulitis (1), Etilismo (1), Neumonía (2), Post-parto (1), Aborto (1), Colangitis (3), Ca de vías biliares (1), Diabetes Mellitus (1), Meningitis (1), Post-cesárea (1), Corioamnioitis (1), Diarrea (1), Post-colecistectomía (1), Edema pulmonar (1), Anemia aplásica (1), para hacer un total de 21 diagnósticos y un promedio de 2 diagnósticos por paciente.

Grupo B: Fiebre tifoidea (2), Síndrome de dificultad respiratoria del adulto (2), Síndrome de coagulación intravascular diseminada (1), Infección pélvica (3), Insuficiencia renal (1), Neumonía (1), Etilismo (1),

Post-parto (1), Aborto (2), Embarazo (1), post-colecistectomía (1), Osteomielitis (1), Prolapso de la válvula mitral (1), Embolia de venas profundas (1), Enterorragia (2), Edema pulmonar (1), Cirrosis hepática (1), Absceso hepático (1), Quiste mesentérico (1), Intoxicación a clorados (1), Síndrome convulsivo (1), Asma (1), que hacen el grupo con mayor número de diagnósticos (30), resultando una media de 3 diagnósticos por paciente.

Grupo C: Fiebre tifoidea (2), Síndrome de dificultad respiratoria del adulto (3), Taquicardia supraventricular (1), Síndrome de Coagulación intravascular diseminada (1), Bloqueo de primer grado (1), Infarto agudo del miocardio (1), Trombosis mesentérica (1), Insuficiencia renal (1), Nefropatía gotosa (1), Acidosis metabólica (1), Infección urinaria (1), Síndrome convulsivo (1), que hacen un total de 29 diagnósticos y promediando los mismos hacen 2.9 diagnósticos por cada paciente.

Respecto a los agentes etiológicos puede decirse al analizar el cuadro No.4, que estos fueron Salmonella typhi en mielocultivo y Staphylococcus aureus cultivados de secreciones en piel. También puede observarse que el grupo más frecuentemente cultivado fue en quienes se utilizó esteroides, reportándose en ellos 4 positivos y 11 cultivos negativos. La positividad de los cultivos en todos los grupos fue en general muy baja.

Ahora bien, respecto a los estadios de presentación puede apreciarse en el cuadro No. 5, que fue mayor la fase temprana o hiperdinámica en el grupo A (7 pacientes de 10), aunque al realizar χ^2 de Pearson se evidencia que no hay diferencia significativa entre los grupos estudiados. La mortalidad en ambas fases y en los 3 grupos puede decirse que es similar sin una diferencia marcada, aunque al analizar

globalmente los 3 grupos, en relación a fases hiper o hipodinámicas, si se demuestra que la mortalidad en la primera fase es de 33% (6 de 18 pacientes) y en la fase hipodinámica 58% (7 de 12 pacientes), lo que sin embargo no tiene significación estadística ($\chi^2 = 1.81$, $p > 0.1$). Relacionando estos porcentajes con lo reportado en la literatura respecto al porcentaje de mortalidad en fase temprana (20%), podemos decir que se encuentra un poco alta en este estudio y que en el estadio tardío o hipodinámico (correspondiendo a 80% la mortalidad según lo reportado), resulta ser un poco menor la mortalidad en este estudio. (23).

Las mismas variables analizadas al inicio (cuadro No. 2) se muestran para los 3 grupos al terminar el estudio en el cuadro No. 6. No existe diferencia significativa al comparar los 3 grupos en hallazgos de laboratorio, actividad del sensorio o llenado capilar (χ^2 de Pearson) o bien los datos de presión arterial sistólica o diastólica, frecuencia cardíaca o respiratoria o excreta urinaria (t de Student; $p =$ no significativa para todas las variables mencionadas); la única diferencia significativa se encontró al comparar los grupos A y C en que éste último presentó de nuevo una temperatura menor (t = 2.42, $p < 0.01$). Puede resumirse esto diciendo que no existe diferencia entre los 3 grupos al analizar la respuesta final. Los tres regímenes de tratamiento fueron efectivos en mejorar la presión arterial sistólica y diastólica al comparar valores iniciales y finales de presión arterial; para grupo A t = 3.11, $p < 0.05$ y t = 2.97, $p < 0.005$ para presión arterial sistólica y diastólica respectivamente, para grupo B t = 2.16 y 2.79, $p < 0.05$ y $p < 0.05$ y para el grupo C t = 2.26 y 1.48, $p < 0.05$ y $p < 0.1$.

En la recuperación de signos vitales en horas,

la media para cada una de las variables en los 3 grupos se presenta en el cuadro No. 7, donde se muestra que el signo vital más difícil de recuperar fue la frecuencia respiratoria y le sigue la presión arterial, aunque es importante mencionar que en el grupo en que se utilizó naloxone fue la mitad de horas (13 horas) en comparación con los otros dos grupos en quienes fue de 27 y 21 horas para los grupos A y B respectivamente. Puede agregarse a ello que el 70% del total de pacientes utilizaron drogas vasoactivas (Dopamina) para obtener mejoría de la presión arterial; no se encontró diferencia significativa al comparar utilización de Dopamina en los 3 grupos de estudio; tampoco se logró demostrar diferencia en mortalidad ante aquellos pacientes que requirieron dopamina y los que no ($\chi^2 = 0.22$, $p < 0.5$).

Respecto a la mortalidad, puede observarse en el cuadro No. 8 que fue de 40%, 40% y 50% para los grupos A, B y C respectivamente. Estos resultados hacen un promedio global de 43% para el total de pacientes en estudio, lo que representa el límite inferior de la mortalidad reportada para pacientes con shock séptico (40-70%) (1,18). Analizando el tiempo de duración del shock, el grupo B utilizó para los pacientes que fallecen y sobreviven 133 y 60 horas respectivamente que al promediar estas hacen un total de 89.9 horas hospitalarias, mientras que es muy significativa la cifra para el grupo C, en quienes este promedio es de 22.6 horas hospitalarias, falleciendo o sobreviviendo en menos de un día. En término medio queda el grupo control en quienes ese tiempo es de 67.7 horas, durando el shock para los pacientes que sobreviven 78 horas, siendo similar al tiempo que emplea el grupo B para la supervivencia de los pacientes en esta entidad clínica. Al analizar duración de shock comparando

CONCLUSIONES

grupo A con B y C se observó que la duración promedio del shock en grupo C fue significativamente menor que en el grupo A ($t = 3.72$, $p < 0.05$), aunque en el diferencia entre grupos A y B sólo aproximó significación estadística ($t = 1.09$, $p > 0.1$).

Todo ello es evidente en la gráfica No. 1, donde se observa una línea más inclinada para la duración del shock y mortalidad en los pacientes tratados con esteroides y una línea vertical muy significativa en el grupo de naloxone, pero en total las 3 líneas que identifican el total de pacientes que sobrevivieron, se juntan, concluyendo que la sobrevivencia (57%), es similar para los 3 grupos; es decir, los medicamentos estudiados (naloxone y esteroides) no modifican el resultado final (sobrevivencia), aunque la duración del shock si fue significativamente menor con el tratamiento de naloxone, retardándose únicamente la ocurrencia de muerte con el tratamiento con esteroides.

Vale la pena comentar que en sí el pronóstico de los pacientes con shock séptico depende de su diagnóstico temprano, de la instalación de un tratamiento de soporte agresivo y de el tratamiento eficaz de la patología predisponente al mismo.

Es importante mencionar que no se presentó ninguna complicación con el uso de las drogas en estudio y que 3 pacientes en su seguimiento fallecieron posteriormente al recuperarse de shock séptico por Síndrome de dificultad respiratoria del adulto (0 en el grupo A, 1 en el grupo B y 2 en el grupo C), por lo que no se incluyeron entre las cifras de mortalidad por shock séptico per sé.

1. De los pacientes estudiados con shock séptico en la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos del Hospital Roosevelt, la sobrevivencia fue de 57% en los 3 grupos estudiados.
2. El tiempo promedio de la duración del shock fue mayor en el grupo que recibió esteroides (89 horas) y menor para el grupo que recibió naloxone (22 horas).
3. El signo vital más difícil de recuperar fue la frecuencia respiratoria para los grupos A y B y la presión arterial y la frecuencia cardíaca para el grupo C.
4. El 70% de los pacientes estudiados requirió del uso de drogas vasoactivas para mejorar su cuadro, a pesar de lo cual el 43% fallecieron.
5. Se determinó que el sexo más frecuentemente afectado fue el femenino y el rango de edad fue de 13-42 años.
6. Los diagnósticos predisponentes al shock séptico fueron los problemas del tracto gastrointestinal siguiéndole en frecuencia los problemas respiratorios, presentando generalmente cada paciente más de 2 diagnósticos.

7. Los agentes etiológicos aislados con mayor frecuencia fueron Salmonella y Staphylococcus, siendo la positividad de los cultivos en general baja.
8. El pronóstico del paciente con shock séptico, depende de su diagnóstico temprano, además de que se utilice un tratamiento de soporte agresivo y así como también de los diagnósticos predisponentes al mismo.
9. El costo agregado de naloxone o esteroides no se traduce en beneficios clínicos significativos que justifiquen su utilización indiscriminada en todos los pacientes en shock séptico.

RECOMENDACIONES

1. Es importante insistir en el diagnóstico temprano de estos pacientes para iniciar el tratamiento agresivo de soporte.
2. Es de vital importancia el formular criterios para identificar a los enfermos que son candidatos de alto riesgo para el desarrollo de shock séptico, para prevenir el mismo o tratarlos en fase temprana.
3. Es importante que los bloqueadores de beta-endorfinas, naloxone o esteroides, sean utilizados sólo en fase hiperdinámica para que las respuestas terapéuticas sean mejores y justifiquen el gasto agregado de tratamiento.
4. Es importante que se realicen otros estudios de esta naturaleza en nuestro medio para conocer la mortalidad que conlleva esta patología en los diferentes hospitales de la república.

RESUMEN

Con el objeto de comparar el tratamiento de soporte agresivo más el uso adicional de glucocorticoides o naloxone en pacientes con shock séptico se realizó el presente estudio que comprende el período de abril a septiembre de 1,985, en el Hospital Roosevelt con sede en el mismo.

Se estudió la respuesta terapéutica en 30 pacientes, encontrándose una mortalidad promedio del 43%, que fue similar para cada uno de los grupos de estudio.

La duración del shock fue de 89.9 horas para los pacientes en quienes se utilizó esteroides, de 22.6 horas para los pacientes del grupo que utilizó naloxone y de 67.7 horas para el grupo control. No se demostró otra diferencia significativa como resultado del tratamiento con las drogas del estudio.

AMAT . 1984 = REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Abraham, E. et al. Sequential cardiorespiratory patterns associated with outcome in septic shock. *Chest* 1984 Jan; 85(1):75-80
2. Beeson, P. y W. Mcdermontt. Choque séptico. En su: *Tratado de medicina interna de Cecil Loeb*. 15ed. México, Interamericana, 1983. t1(pp1326-1345)
3. Carrasco, M. Utilización de los nuevos antídotos de los morfínicos Tesis (Anestesiología y Reanimación) -Universidad de Barcelona, Facultad de Ciencias Médicas. Barcelona, 1979 14p.
4. Chow, A. et al. Toxic shock syndrome. *Can Med Assoc J* 1984 Feb 15; 130(4):425-430
5. Cohen, M. et al. Behavioural effects after high dose naloxone administration to normal volunteers. *Lancet* 1981 Nov 14; 2(8155):1110
6. Davis, S. et al. Endotoxin shock. *Proc Soc Biol Med* 1984 Mar; 175(3):380-383
8. Dirksen, R. et al. Naloxone in shock. *Lancet* 1980 Dec 20; 2(8229):1360-1361
8. Faden, A. et al. A role in treatment of hypovolemic shock. *Science* 1979 Jul 20; 205(4403):317-318
9. Faden, A. et al. Experimental endotoxin shock. *J Infect Dis* 1980 Aug; 142(2):229-237
10. Furman, W. et al. Continuous naloxone infusion in two neonates with septic shock. *J Pediat* 1984 Oct; 105(4):649-650

11. Gilman, M. Possible danger of naloxone use. *JAMA* 1982 Dec 10; 248(22):2972-2973
12. Guillemin, R. et al. Beta-endorphin and adrenocorticotropin are secreted concomitantly by the pituitary gland. *Science* 1977 Sep 30; 197(4311):1367-1369
13. Goodman L. y A. Gilman. Antagonistas y agonistas parciales de los narcóticos. *En su: Bases farmacológicas de la terapéutica*. 5ed. México, Interamericana, 1974. 1415p (229-233)
14. Higgins, T. et al. Pressor effect of naloxone infusion in a ventilator-dependent patient. *Ann Intern Med* Jan; 98(1):47-48
15. Hughes, G. et al. Naloxone and septic shock. *Ann Med* 1983 Apr; 98(4):559
16. Kirksen, R. et al. Naloxone in shock. *Lancet* 1980 Dec 20; 2(8229):538
17. Leach, M. Naloxone a new therapeutic and diagnostic agent for emergency use. *Am J Coll Emerg Physicians* 1973 Jan; 2(1):21-23
18. Ledingham, I. et al. Prospective study of treatment of septic shock. *Lancet* 1978 Jun 3; 2(8075):1194-1197
19. Monte, S. et al. Naloxone alters pain perception and somatosensory evoked potentials in normal subjects. *Nature* 1977 Dec 15; 270(5638):621-622
20. McGowan, J. et al. Bacteriemia at Boston city Hospital. *J Infect Dis* 1975 Mar; 132(3):315-316

21. Nicholson, D. et al. corticosteroids in the treatment of septic shock and the adult respiratory distress syndrome *Clin Med North Am* 1983 May; 67(3):717-723
22. Peters, W. et al. Pressor effect of naloxone in septic shock. *Lancet* 1981 Mar 7; 1(8219):529-532
23. Petersdorf, R.G. et al. Choque séptico. *En Su: Harrison Principios de medicina interna*. 5a. ed. México, Prensa Médica, 1982. t.1 (pp. 900-905)
24. Perkin, R. et al. Shock in the pediatric patient. *J Pediatr* 1982 Aug; 101(2):163-169, 319-331
25. Quezada, O. Shock séptico. *en su: Manual de emergencias médicas*. 2a. ed. San José, LIL,S, 1982. 256p. (pp87-113)
26. Reingold, A. No menstrual toxic shock syndrome. *Postgrad Med* 1983 Oct; 74(4):369-372
27. Rossier, J. et al. Foot-shock induced stress increases beta-endorphin levels in blood but no brain. *Nature* 1977 Dec 15; 270(5638):618-621
28. Santiago, T. et al. Endorphins and the control of breathing. *N Engl J Med* 1981 May 14; 304(20):1190-1194
29. Schumer, W. Septic shock. *JAMA* 1979 Oct 26; 242(17):1906-1907
30. Schumer, W. Steroids in the treatment of clinical septic shock. *Ann Surg* 1976 Sep; 184(3):333-341

31. Sheagren, J. Septic shock and corticosteroids in the treatment. N Engl J Med 1981 Aug 21; 305(8):456-457
32. Sheldon, M. et al. The treatment of gramnegativs bacteriemia and shock. N Engl J Med 1982 Nov 11; 307(20):1267-1268
33. Smirniotopoulos, T. Update: on toxic shock syndrome. Postgrad Med 1983 Oct; 74(4):369-372
34. Sprung, C. et al. The effects of highs dose corticosteroids in patient with septic shock. N Engl J Med 1984 Nov; 311(18):1137-1143
35. Strauss, R. Naloxone and blood pressure. Ann Intern Med 1983 May; 98(5 Pte 1):672-673
36. Swinburn, W. et al. Response to naloxone in septic shock. Lancet 1982 Jan 16; 1(8264):167
37. Tanaka, G. Hypertensive reaction to naloxone. JAMA 1974 Apr 1; 228(1):25-26
38. Tiengo, M. Naloxone in irreversible shock. Lancet 1980 Sep 27; 2(8169):690

To go

E. Anguadell

Universidad de San Carlos de Guatemala
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
OPCA - UNIDAD DE DOCUMENTACION

CONFORME:

[Signature]
Dr. J. *[Signature]*
ASESOR
Dr. JORGE A. AVILA
MEDICINA
CICSA

SATISFECHO:

[Signature]
Dr. *[Signature]*
REVISOR

APROBADO:

[Signature]
DIRECTOR DEL CICS

IMPRESO:

[Signature]
Dr. Mario René Moreno Cámara
DECANO
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.
U.S.A.C.

Guatemala, 25 de octubre de 1980

Los conceptos expresados en este trabajo son responsabilidad únicamente del Autor. (Reglamento de Tesis, Artículo 44).