

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

"ANALISIS BIBLIOGRAFICO SOBRE ULTIMOS AVANCES
EN DIAGNOSTICO, TRATAMIENTO Y FISIOPATOLOGIA
DEL SHOCK SEPTICO"

TESIS

Presentada a la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos

Por

JUAN MANUEL GARCES DE MARCILLA BOBES

En el Acto de su Investidura de

MEDICO Y CIRUJANO

Guatemala, Marzo de 1979.

CONTENIDO

INTRODUCCION

DEFINICION DEL OBJETO A INVESTIGAR

OBJETIVOS GENERALES

JUSTIFICACIONES

MATERIAL Y METODOS

REVISION DE LITERATURA

GENERALIDADES

FISIOPATOLOGIA

- Consideraciones Generales
- Efectos Biológicos de las endotoxinas
- Efecto de la endotoxina a nivel del sistema cardiovascular.
- La respuesta simpático adrenal común
- Cambios Hemodinámicos
- Alteraciones metabólicas
- Endotoxemia sin bacteriemia concomitante
- Alteraciones Viscerales. Consideraciones generales.
- Alteraciones Pulmonares
- Alteraciones Cardíacas
- Alteraciones Renales

DIAGNOSTICO

DATOS DE LABORATORIO

TRATAMIENTO

- Antibióticos
- Expansión de Volumen
- Drogas Vasoactivas
- Corticosteroides
- Otras medidas en el tratamiento

ANALISIS

CONCLUSIONES

RECOMENDACIONES

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

El estado de shock o choque séptico es uno de los fenómenos más dramáticos y complejos que pueden presentarse - dentro de la práctica médica hospitalaria. La gravedad del mismo requiere que su manejo se efectúe de una manera rápida, enérgica y consciente.

El concepto de estado de shock fué lanzado en el año de 1825 por Travers(15), quien calificó este accidente como un síndrome depresivo neurovascular consecutivo a traumas intensos o a operaciones quirúrgicas graves.

El estado de shock asociado a infección fué definido por Laenec en el año de 1831(21). Blalock en la década de - 1930 efectuó interesantes estudios sobre tratamiento y fisiopatología del estado de shock. Este fué el inicio de una creciente ansiedad por resolver las interrogantes del estado de shock que se ha mantenido en los últimos años. En la actualidad ya se han definido y comprendido algunos fenómenos fisiopatológicos y terapéuticos del mismo. A pesar de estos notables adelantos es frecuente observar una errónea interpretación de los fenómenos ocurridos, principalmente al tratar el tema de shock séptico. Es esto lo que ha motivado al desarrollo del presente trabajo sobre aspectos generales del estado de shock séptico. Debido a la complejidad del tema no es fácil - presentar de una manera sencilla aquellos fenómenos ocurridos que son básicos para su correcta interpretación. El estudio de estos fenómenos pudiera convertirse en algo tedioso y de difícil comprensión si no son examinados con un alto sentido analítico a la vez que lenta y progresivamente.

El objetivo principal de esta investigación ha sido el - de presentar una completa y adecuada fuente de referencia, ya que a pesar de la alta importancia que el tema posee, la bibliografía sobre el mismo es relativamente escasa, además de que la gran mayoría se encuentra en idioma inglés.

Expreso mi sincero agradecimiento a aquellas personas que colaboraron al desarrollo del presente trabajo. Al Dr. Federico Castro por su acuciosa revisión y al Dr. Miguel Garcés por su acertada asesoría. Igualmente se agradece a las bibliotecas de la Facultad de Medicina de la Universidad de San Carlos de Guatemala y al Instituto de Nutrición de Centroamérica y Panamá (INCAP) por la colaboración prestada al haberseme facilitado material bibliográfico.

DEFINICION DEL OBJETO A INVESTIGAR

Aspectos fisiopatológicos, diagnósticos, clínicos y terapéuticos del estado de shock séptico.

-OBJETIVOS GENERALES:

- 1o. Proporcionar una adecuada y completa fuente de información en idioma español, que abarque todos aquellos aspectos fisiopatológicos y terapéuticos, relacionados con el estado de shock séptico.
- 2o. Presentar interrogantes Fisiopatológicas y terapéuticas del estado de shock séptico, motivando al estudio experimental de las mismas.
- 3o. Hacer ver lo adecuado o inadecuado de determinadas medidas terapéuticas aplicadas en el estado de shock séptico.
- 4o. Motivar a la ejecución de adecuados protocolos de tratamiento en el estado de shock séptico.
- 5o. Demostrar lo complejo del tema y la necesidad imperante de mantener una actualizada información sobre el mismo.

JUSTIFICACIONES:

- Se ha decidido efectuar el presente trabajo, basado en las siguientes consideraciones, las que constituyen justificaciones validas y significativas para el desarrollo del mismo.
1. Carencia de acuerdo y prevalencia de conceptos inadecuados, tanto a nivel estudiantil como profesional, sobre aspectos generales del estado de shock séptico.
 2. Reducido número de trabajos efectuados sobre el tema a nivel nacional.
 3. Escasa información bibliográfica disponible, principalmente en idioma español sobre el estado de shock séptico.
 4. Elevada mortalidad observada en casos de shock séptico.

MATERIAL Y METODOS:

Tomando como guía la bibliografía referida en el Index Medicus se efectuó una amplia revisión sobre aquellas publicaciones que se relacionaban o que directamente trataban el tema de shock séptico. Esto fué desarrollado considerando la literatura publicada en los últimos diez años y principalmente aquellas que se encuentran disponibles a nivel de la biblioteca central de la Facultad de Medicina y del Instituto de Nutrición de Centroamérica y Panamá (INCAP).

Cada una de las publicaciones fueron ampliamente revisadas por lo que constituyen referencias bibliográficas y no una citación bibliográfica del tema en estudio.

El análisis de la serie de consideraciones que han sido expuestas, son el producto de un razonamiento basado en el consenso mayoritario encontrado, en relación a los diferentes fenómenos que afectan al estado de shock séptico.

Revisión de Literatura:

Es de lamentar que dentro de la bibliografía citada sobre el tema, un número considerable de la misma no se encontrara disponible en los diferentes centros bibliotecarios de nuestro medio.

Después de haber revisado el registro de tesis de la biblioteca de la Facultad de Medicina de la Universidad de San Carlos, solamente se encontró un estudio efectuado hace diez años donde se trataban aspectos generales del estado de shock séptico y se presentaban los resultados obtenidos en el tratamiento del mismo con una sustancia Beta adrenérgica(40). En el trabajo citado se encontraron algunos principios fisiopatológicos que aún tienen significancia dentro del tema estudiado, igualmente se notó la carencia y variación de conceptos que se han desarrollado en años subsiguientes.

Se encontró un artículo bastante completo, que fué el resumen de lo expuesto en una asamblea nacional de cirujanos celebrada en Ciudad México en el año 1974 y donde se trataron aspectos generales del estado de Shock séptico. Los criterios expuestos en ese documento se encuentran respaldados por el Dr. Richard Lillehei de la Universidad de Minnesota, Estados Unidos. Se expone en esta presentación una experiencia terapéutica muy favorable obtenida con el uso de corticosteroides, y que fué el producto de un estudio efectuado en el Hospital Central Militar de México.

El resto de la literatura revisada era la gran mayoría producto de estudios de origen Norteamericano.

Probablemente la carencia de estudios efectuados a nivel latinoamericano, se deba a que los mismos no se encuentran registrados en el Index Medicus que como ya se mencionó fué la base para el desarrollo de la pre-

sente investigación bibliográfica.

Fue relativamente escaso el número de publicaciones basadas en estudios experimentales efectuados en humanos. Se encontró que un número mayoritario de estudios principalmente aquellos ejecutados en animales se encontraban enfocados hacia fenómenos fisiopatológicos y no terapéuticos. A pesar de esto se detectaron estudios que han logrado comprobar la efectividad de determinadas medidas terapéuticas, como lo es por ejemplo la utilización de sustancias corticosteroides, que fué uno de los temas principales al tratar aspectos terapéuticos.

GENERALIDADES

Podemos definir el estado de shock séptico como aquel que es producido principalmente por bacterias gram-negativas y que provoca un rápido deterioro de la perfusión tisular. Como una causa del estado clínico de shock la sepsis es superada en frecuencia únicamente por la hemorragia y el infarto del miocardio. Los principales bacilos gram-negativos causantes del shock séptico son los siguientes, mencionados en orden de frecuencia. 1. Escherichia Coli, 2. Proteus, 3. Aerobacter, 4. Pseudomona. Además de estos se encuentran Klebsiella Pneumonia, Serratia marcescens, bacteroides, Mima Herella y Salmonela. En una minoría de casos el shock séptico aparece como complicación durante bacteriemia debida a cocos gram-positivos o infecciones sistémicas por Meningococo, clostridia, Virus, Rickettsia y hongos(6). Dentro de la literatura revisada se encontró un caso de shock séptico asociado a bacteriemia por neumococo, con alteraciones secundarias a nivel de coagulación, que produjo un síndrome de Waterhouse Friderichsen(20).

Las infecciones por bacilos gram-negativos están aumentando en frecuencia y al presente constituyen la causa más frecuente de mortalidad por infección. La mortalidad en pacientes en los cuales el estado de shock se desarrolla como consecuencia de bacteriemia alcanza porcentajes tan elevados como del 50% al 80%(19).

La bacteriemia es raramente complicada por shock en personas de bajo de cuarenta años, excepto en mujeres durante el embarazo y en neonatos. Si las pacientes con aborto séptico se excluyeran el shock séptico sería más frecuente en hombres que en mujeres. Esto refleja la alta incidencia de infecciones urinarias en hombres mayores. La Diabetes, las enfermedades crónicas del hígado, y las discracias sanguíneas predisponen a la bacteriemia y al shock. En la mayoría de pacien-

tes la bacteriemia con estado de shock es precipitada por procedimientos de manipulación como lo son la inserción de sondas dentro de la vejiga urinaria y la cirugía del tracto genitourinario. Otras causas son, que maduras, severas, manipulación de heridas infectadas, y cirugía del tracto gastrointestinal.

Los pacientes bajo tratamiento con corticoesteroides, agentes inmunosupresores y antimetabolitos tienen una alta predisposición a la sepsis por gram-negativos.

Entre las causas que pueden desencadenar el estado de shock como lo son el trauma, la infección y el daño miocárdico, dan lugar a una respuesta común a nivel de microcirculación del lecho viscerocutáneo.

En el caso de shock séptico que es producido por la liberación de endotoxinas bacterianas el curso es mucho más rápido pasando pronto de una fase isquémica a una fase de estancamiento. De esto es responsable la endotoxina producida al morir la bacteria que no es más que un lipopolisacárido localizado a nivel de membrana. Los fenómenos que pudieran tardar horas en ocurrir en estado de shock hipovolémico, suceden en segundos o minutos después de la acción de la endotoxina(15). Esto se comprenderá más ampliamente al describir los efectos biológicos de las endotoxinas.

Para comprender los mecanismos del estado de shock séptico es muy importante tener claros conceptos básicos del proceso inflamatorio. Es una buena fuente bibliográfica el capítulo de proceso inflamatorio de la patología de Robbins.(31).

FISIOPATOLOGIA. Consideraciones Generales:

La fisiopatología del shock séptico no se ha podido comprender completamente, sin embargo si hay algunos aspectos que han sido comprobados mediante estudios en animales de experimentación y a través de la observación de pacientes en estado de choque séptico.

Dentro de la literatura revisada se encontró cierta discrepancia en relación a algunas alteraciones fisiopatológicas observadas. A pesar de esto si existe acuerdo en lo que se refiere a alteraciones básicas del proceso que aclaran bastante su mecanismo, y que definitivamente serán de utilidad para el manejo adecuado del paciente.

Como ya se mencionó anteriormente, la endotoxina un complejo lipopolisacárido común a la pared celular de bacterias gram-negativas juega un papel de suma importancia en la iniciación del proceso hemodinámico. La mayoría de experimentos apoyan el punto de vista de que la endotoxina afecta la redistribución de sangre dentro del torrente sanguíneo. Como consecuencia de esto se produce una pobre oxigenación tisular resultando en un metabolismo anaeróbico con la consecuente producción de ácido láctico y acidemia secundaria, que provocará la pérdida de la integridad celular dentro de estructuras vitales.

Para una mejor comprensión del proceso, se comenzará a describir las características de la endotoxina y posteriormente sus efectos biológicos.

-Consideraciones Generales de la Endotoxina Bacteriana:

La endotoxina se encuentra en las capas externas de la pared bacteriana, encontrándose estrechamente relacionada con otros constituyentes de su estructura, y para

su aislamiento se necesitan complicados tratamientos químicos (17).

Constituyen macromoléculas que fácilmente forman complejos con otras macromoléculas. Los dos mayores constituyentes de la endotoxina son lípidos y polisacáridos, también contienen un pequeño porcentaje de péptidos, por lo que se pueden considerar como macromoléculas de lípidos, polisacáridos y péptidos.

Los polisacáridos están compuestos de un número diferente de carbohidratos como glucosa, galactosa y manosa como también pentosas, heptosas y hexosaminas. Los lípidos contienen un número igual de ácidos grasos saturados e insaturados.

El sostén de la molécula son los lipopolisacáridos. Esta molécula es única por sus enlaces de ácidos grasos y carbohidratos que no han sido encontrados en ninguna otra sustancia natural. Provoca directa o indirectamente un gran número de reacciones que afectan muchos sistemas en el huésped. Parece muy probable que la mayoría de estas reacciones tóxicas están causadas por la cadena larga de ácidos grasos.

Los polisacáridos probablemente corresponden al antígeno O de los bacilos gram-negativos. Esta proporción de la macromolécula determina la especificidad serológica del organismo. Los péptidos aparentemente no tienen ninguna especificidad endotóxica.

Muchas endotoxinas químicamente diferentes pueden ser aisladas de un cultivo bacteriano. No se conoce si estas diferentes moléculas actúan de la misma manera. Si se ha determinado que a mayor complejidad de la endotoxina, mayor es su patogenicidad. Diferentes moléculas pueden dañar diferentes células o diferentes elementos subcelulares simultáneamente o actuar en secuencia.

Después de inyectar endotoxina rápidamente se observa su captación por el sistema reticuloendotelial. Cerca del 90% de la misma aparece en el hígado o en el bazo, pero también se acumula en el endotelio de los vasos sanguíneos y en los alveolos pulmonares. Produciéndose una rápida absorción a la superficie de los leucocitos polimorfonucleares o al citoplasma de los mismos. Igualmente es rápidamente absorbida por las plaquetas, pero no por los eritrocitos.

A continuación se describirán las series de alteraciones o respuestas biológicas inducidas por la endotoxina bacteriana.

-Efectos Biológicos de las Endotoxinas.

Las endotoxinas provocan muchas de las reacciones que nosotros encontramos dentro del término inflamación. Esto incluye vasodilatación local, aumento de la permeabilidad vascular que permite al plasma y a los leucocitos salir de los capilares, aumentando la fagocitosis y estimulando la resistencia del huésped. Sin embargo muchas de las reacciones endotóxicas no se encuentran relacionadas con inflamación. Algunas de estas incluyen las siguientes:

1. Mobilización de interferón por endotoxina
2. Inducción de reacciones locales y generalizadas tipo Shwartzman.
3. Alteraciones en la presión sanguínea sistémica que puede llevar a un estado de choque fatal. Estas alteraciones incluyen la liberación de Kalicreinas por medio de leucocitos con la consecuente producción de Kininas. Alteración de la acción de epinefrina y norepinefrina a nivel de vasos sanguíneos, y la liberación de histamina de los mastocis.
4. Provoca una reacción febril de tipo bifásico, siendo el segundo pico probablemente secundario a la liberación de "pirógeno endógeno" por los leucocitos.

5. Ocasiona leucopenia seguida de leucocitosis
6. Causa una disminución en el número de plaquetas circulantes.
7. Produce daño al endotelio de los vasos sanguíneos
8. Puede causar una diseminación de coagulación intravascular con formación de fibrina. En estas condiciones ocurre una disminución de las plaquetas circulantes, de la protrombina, del fibrinógeno y de los factores intrínsecos V y VIII. La coagulación intravascular puede ser iniciada por la activación del factor Hageman (factor XII) debido al daño del endotelio de los vasos sanguíneos.
9. Induce cambios dañinos a nivel del metabolismo de carbohidratos y proteínas.
10. Acelera necrosis hemorrágica en tumores probablemente por daño a nivel de vasos sanguíneos.
11. Al administrarse a ratones estos se protegen de dosis letales de radiación.

- Efectos de la endotoxina a nivel del Sistema Cardiovascular:

Debido a que la endotoxina provoca diferentes respuestas a nivel del sistema cardiovascular en los diferentes animales de experimentación, existe cierta discrepancia en relación a la interpretación de resultados obtenidos. Por ejemplo la endotoxina produce un gran secuestro de sangre a nivel del sistema porta en el perro, no ocurriendo lo mismo al efectuar estudios en monos. Se ha demostrado en experimentos efectuados en este último grupo de animales que la respuesta inicial a la endotoxina es una caída de la presión arterial sistémica que es debida a una reducción en la resistencia arterial periférica. Esta disminución en la resistencia arterial es acompañada por una disminución en el tono venoso. La circulación en el mono no sufre una constricción selectiva a la acción de la endotoxina(33).

Se han presentado evidencias que sugieren que la fase temprana del shock séptico observada en pacientes es muy similar a aquella que ocurre en el shock endotóxico en el mono Rhesus(17).

Los cambios cardiovasculares tempranos inducidos por endotoxinas en monos se encuentran acompañados o ligeramente precedidos por el apareamiento de Kininas en el plasma. En la fase tardía del shock endotóxico producido en estos animales se observa que la resistencia periférica se encuentra elevada y no disminuida como lo está en la fase temprana del estado de shock séptico. El gasto cardíaco se encuentra disminuido en esta segunda fase y la concentración de Kininas no se observa elevada.

Estos estudios apoyan la creencia de que las Kininas juegan un papel esencial en las fases tempranas del estado de endotoxemia. Esto se encuentra respaldado al observar que la infusión de Kininas en el hombre es seguida de todos los cambios observados en la fase temprana del shock endotóxico. Las kininas son los vasodilatadores endógenos más potentes que hasta el momento se conocen.

Se cree que la epinefrina y norepinefrina juegan un papel de suma importancia en lo que se denomina fase tardía del estado de choque. Es posible que los efectos de las Kininas en la fase temprana determinen la severidad de la fase tardía.

Por considerarlo de utilidad se presentará una breve descripción de las Kininas.

Las Kininas son polipéptidos lineares, teniendo de 9 a 11 aminoácidos y un peso molecular de aproximadamente 1,000. Las dos Kininas mejor estudiadas son la bradikinina que está compuesta de nueve péptidos, y la Kallidina que tiene los mismos nueve aminoácidos y un aminoácido final Lisina.

La estructura de estas dos sustancias se demuestran en la Fig. 1.

Los precursores de las Kininas son Kininógenos y que a la vez son alfa-2-globulinas que se encuentran en el plasma. Las Kininas son desdobladas por los Kininógenos

mediante la acción de enzimas llamadas kalicreínas, que se encuentran presentes en una forma inactiva como Kalicreínógenos, en el plasma, en la orina y en las glándulas exócrinas. Un activador del Kalicreínógeno se encuentra presente en los granulocitos. Una de las vías que ha sido propuesta en la formación de Kalicreínas es la que se demuestra en la Fig. 2.

Se ha considerado que la porción lípida de la endotoxina, produce una activación a nivel del complemento y del factor Hageman. Se ha demostrado una disminución de los factores del complemento por la endotoxina. En estudios efectuados en animales se ha encontrado que el complemento juega un papel de importancia en la defensa del huésped hacia la endotoxina y la bacteria. Sin embargo no se cree que el complemento sea mediador en efectos dañinos en la endotoxina(25).

El factor Hageman puede ser activado como consecuencia del daño al endotelio vascular.

Como ya fué mencionado las Kininas no son detectadas en la fase tardía del estado de shock séptico. Sin embargo si se ha considerado la formación de potentes sustancias vasoactivas del tipo Epinefrina, Norepinefrina e Histamina que si intervienen directamente en esta segunda fase. Se ha demostrado que grandes dosis de Kininas tienen una acción directa sobre la médula adrenal provocando la liberación de Epinefrina y Norepinefrina(17).

Se ha encontrado una relación recíproca entre las catecolaminas y las kininas, ya que se ha demostrado que la epinefrina y norepinefrina causan formación de Kalicreína a nivel tisular. Igualmente se ha señalado que las Kininas causan liberación de histamina a nivel de mastocitos.

Se ha observado que la histamina aumenta en la sangre

FIGURA No. 1

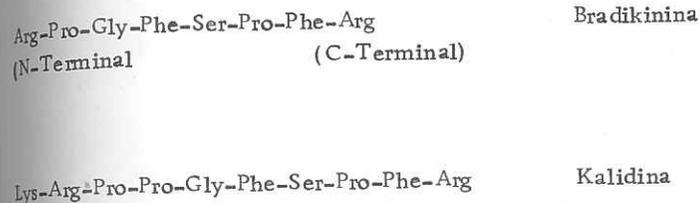


FIGURA N^o 2

- 1- Factor Hageman —————> Factor Hageman activado
- 2- Factor de dilución
Pro-Permeabilidad* —————> Factor de dilución de
Permeabilidad
- 3- Kalicreinógeno —————> Kalicreína
- 4- Kininógeno —————> Kinina

*- El factor de dilución de permeabilidad es una protefina que se encuentra en el suero y que causa un aumento de la permeabilidad vascular, en los sitios de la piel a donde es inyectada.

de mandriles a los cuales se les ha dado o aplicado endotoxina. Este aumento se acompaña de una caída en la presión sanguínea, que comienza treinta minutos después de haber inyectado la endotoxina. Esta sustancia se mantiene en concentraciones altas en el plasma durante diez horas.

La interacción existente entre Kininas y aminas vasoactivas ha sido bien establecida en experimentos en humanos y en animales de laboratorio. Estas relaciones se demuestran en la Fig.3.

Se cree que las Kininas, epinefrina y norepinefrina juegan un papel de mayor importancia que la histamina o Serotonina. Aunque se han efectuado estudios en perros donde se ha demostrado que la caída en la presión arterial inducida por la infusión de endotoxina bacteriana, no es tan marcada al dar antihistamínicos(10) Esto nos hace pensar que la histamina si juega un papel de importancia en el fenómeno descrito.

Debido a la estimulación producida a nivel de aminas vasoactivas, la endotoxina afecta el fenómenos de vasoconstricción normal a nivel de vasos periféricos aumentando la constricción en éstos últimos(17)

Igualmente se ha observado que a grandes dosis de endotoxinas los vasos se dilatan al ser expuestos a la Epinefrina produciéndose un fenómeno inverso al descrito.

En un estudio efectuado en animales de experimentación en el cual se indujo endotoxemia a fetos y neonatos, se observó que las alteraciones desencadenadas por la endotoxina habían sido menores(24). Esto se atribuyó al poco desarrollo del sistema adrenérgico dentro del grupo estudiado.

Al dar dosis de endotoxina a ratas a las cuales se a-

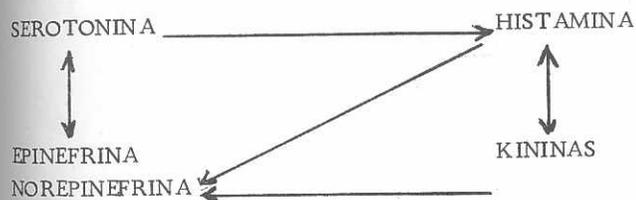
plicó epinefrina se produjo una respuesta diseminada de vasoconstricción que fué mucho mayor que la producida al aplicar unicamente epinefrina. Las venas y vénulas demostraron una respuesta mayor a la combinación efectuada que las arteriolas terminales. Cuando se dieron dosis mayores de endotoxina las arteriolas terminales y las vénulas no demostraron respuesta alguna a las aminas vasoactivas, mientras que las arterias y venas - continuaron hiperreactivas manteniéndose contraídas. Esto provocó un estancamiento de sangre a nivel de los capilares y vénulas distentidas.

Un experimento similar al anterior efectuado en perros, produjo una respuesta menor a nivel de vasos pre-capilares y una intensa constricción a nivel post-capilar. Como consecuencia de este fenómeno se produjo un secuestro sanguíneo a nivel del sistema venoso portal y mesentérico provocando una disminución del retorno venoso al corazón. A medida que el estado de shock fué avanzando progresó la dilatación a nivel arteriolar y capilar, - mientras que las venas continuaron contraídas.

En el mono no anestesiado la inyección de endotoxina es seguida de una pronta caída de la presión sanguínea. La frecuencia cardíaca aumenta y el gasto cardíaco disminuye, regresando a valores normales en aproximadamente - tres horas. No se observa estancamiento de sangre a nivel portal, esplácnico o de otras áreas. Esta disminución del gasto cardíaco es considerado por algunos autores debida a una acumulación de sangre a nivel de pequeñas venas en todo el sistema circulatorio. Provocando un estancamiento uniforme de sangre, en contraste con el secuestro hepato-esplácnico observado en el perro.

Lillehei(15) expone que el fenómeno ocurrido en humanos en estado de endotexemia es similar al observado en perros, o sea un estancamiento a nivel de lechos capilares secundario a una vasodilatación pre-capilar y a una vasoconstricción post-capilar. Algunos autores en publica-

FIGURA N° 3



iones recientes continúan exponiendo esta teoría(12).

En cualquier tipo de estado de shock, se produce una respuesta simpático adrenal secundaria al fenómeno hipotensivo. Por lo que para la correcta interpretación del tema en estudio es esencial comprender la misma por lo que se describirá a continuación.

Respuesta Simpático Adrenal Común

La respuesta simpático adrenal se desencadena cuando existe un descenso en la presión arterial, lo que disminuye el número de estímulos normales transmitidos por los barorreceptores locales a nivel de grandes vasos y que se encuentran conectados con los centros simpáticos localizados en el sistema nervioso central. Esto desencadena la respuesta simpático adrenal con liberación de epinefrina a nivel de las terminaciones simpáticas post-ganglionares y epinefrina por la médula adrenal. La corteza suprarrenal también toma parte en esta respuesta aumentando su producción de cortisol.

La respuesta inicial al Stress y como resultado de la liberación de las catecolaminas mencionadas se produce la constricción de las arteriolas y vénulas en la microcirculación del territorio viscerocutáneo, fenómeno que también ocurre en el pulmón Fig. 4. En esta, fase se produce una disminución en la presión hidrostática del plasma, dando lugar al paso de líquido del espacio intersticial al espacio intravascular para mantener en equilibrio dichas presiones. Este mecanismo de autorregulación puede mantener la volemia en equilibrio cuando las pérdidas han sido hasta de 1000 cc. Siempre y cuando esta pérdida no haya sido demasiado rápida.

En esta primera fase ya existe un defecto de oxigenación y se le ha llamado estado de shock isquémico. En el mismo podemos notar que existe una vasoconstricción a nivel post y pre capilar con perfusión tisular dismi-

nuida, disminución del retorno venoso, rendimiento cardíaco disminuido y resistencia periférica aumentada.

Si el estado desencadenante es muy severo se llega a lo que se denomina anoxia por estancamiento. Durante esta fase se produce una vasoconstricción post-cápilar, una vasodilatación pre-capilar, una acumulación sanguínea a nivel de lechos capilares, un retorno venoso disminuido, un rendimiento cardíaco disminuido, resistencia periférica aumentada e insuficiencia renal. Figura 5.

El tiempo en que se desarrolla esta transición es muy variable, dependiendo del factor desencadenante. En el estado de shock séptico, debido al aumento de la respuesta simpática que es provocado por la endotoxina bacteriana, el paso de la primera fase de isquemia a la segunda de estancamiento es bastante rápido.

Como resultado de la constricción venular y de la vasodilatación a nivel arteriolar se produce un estancamiento a nivel del lecho capilar. Esto provoca un aumento en la presión hidrostática con salida de líquido del espacio intravascular al intersticial siendo en esta fase cuando existe mayor predisposición al desarrollo del edema pulmonar.

A medida que la anoxia se acentúa progresa la hipoxia celular con producción secundaria de piruvato que es el producto principal del ciclo anaeróbico, posteriormente este piruvato se convierte en ácido láctico con la acidosis láctica secundaria. Debido a la hipoxia y a los cambios hemodinámicos descritos, el endotelio capilar pierde su integridad, permitiendo el paso de elementos celulares hacia el espacio intersticial produciendo las lesiones hemorrágicas típicas en vísceras y pulmones que se observan en las fases terminales del estado de choque y que serán descritas más adelante.

No se ha encontrado explicación de porque las vénulas con-

FIGURA No. 4. -

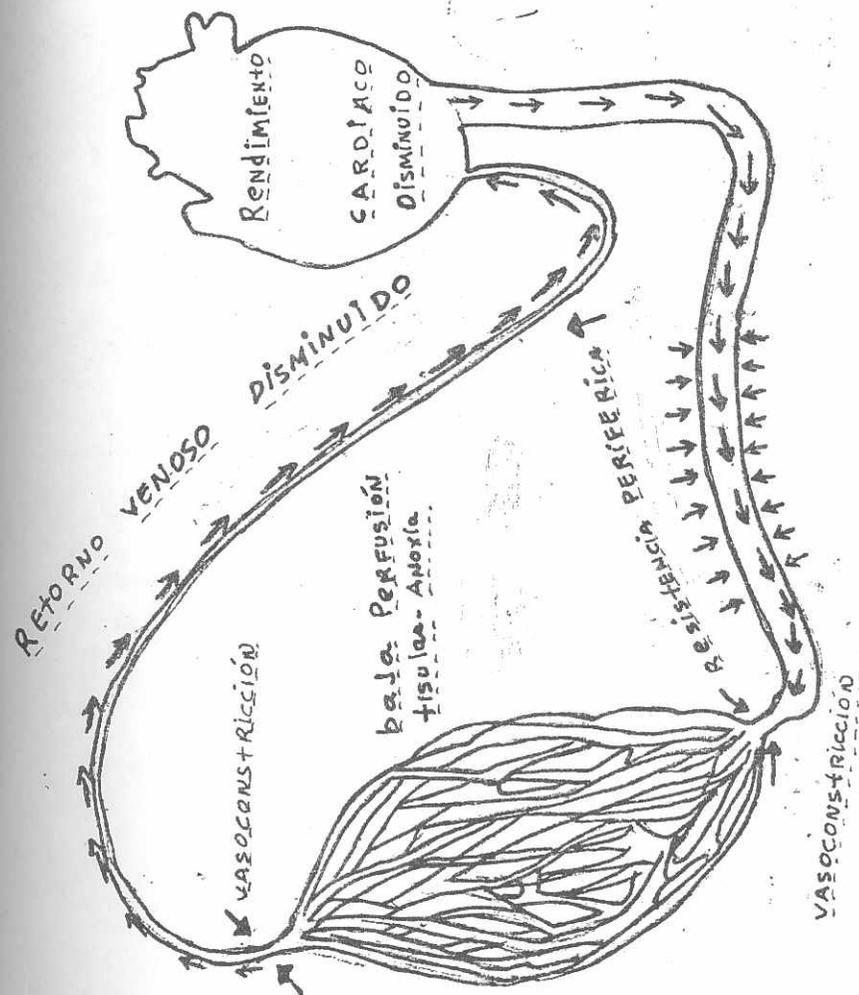
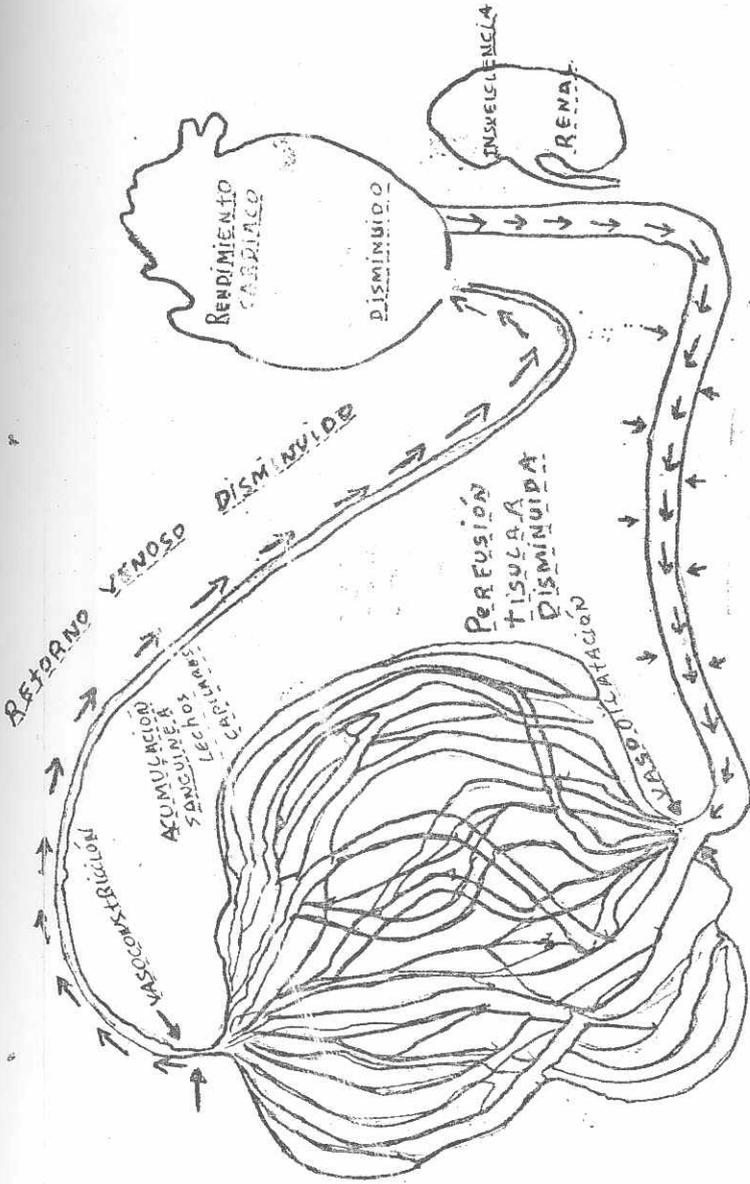


FIGURA # 5.



tinúan manteniendo su tono y las arteriolas se dilatan. Una posible respuesta a esto es que en circunstancias normales las vénulas se encuentran afectadas por un pH más ácido que las arteriolas, permitiendo esto que puedan resistir a un medio ácido mayor. Esta es la fase que algunos autores han denominado como estado de choque irreversible, aunque otros como Lillehei han citado que se puede salvar a un paciente a pesar de encontrarse en esta etapa.(15)

Un fenómeno importante durante este período de estancamientos es la agregación de componentes celulares sanguíneos, produciendo el síndrome de coagulación intravascular. Más adelante se describirán con más detalle estas últimas alteraciones.

Teniendo ya una idea general de los fenómenos ocurridos en el estado de chock séptico y de sus factores desencadenantes, se pasará a describir cada una de las alteraciones consecuentes de una manera más específica.

-Cambios Hemodinámicos

Un amplio espectro de alteraciones y trastornos hemodinámicos pueden ser observados.

Es frecuente detectar una reducción del gasto cardíaco, aunque el mismo puede encontrarse elevado constituyendo lo que se denomina estado de shock hiperdinámico.

Igualmente pueden detectarse variaciones a nivel de resistencia arterial periférica la que puede encontrarse, elevada, normal o baja(22).

El fenómeno de una inadecuada perfusión tisular a pesar de un gasto cardíaco normal o elevado puede explicarse por las alteraciones a nivel vascular que constituyen - desviaciones arteriovenosas.

Segun Lillehe(15) se ha atribuido una papel de importancia a factores inflamatorios como contribuyentes a estas alteraciones vasculares.

Los dos fenómenos que pudiéran indicar la existencia de desviaciones arteriovenosas son una elevada presión de oxígeno a nivel venoso y una acidosis progresiva en presencia de un adecuado gasto cardíaco.

Una hipovolemia relativa, con una presión venosa central baja, es a menudo encontrada y probablemente se debe a extravasación de líquidos y secuestro en el área de inflamación.

Las alteraciones hemodinámicas descritas son difíciles de interpretar parcialmente debido a las diferencias de edades y al estado general de salud. Una persona vieja con o sin fallo cardíaco va a responder diferente que una joven con un aborto séptico.

Pacientes en estado de endotoxemia y cirrosis hepática, presentan regularmente un elevado gasto cardíaco y una resistencia periférica baja. El porcentaje de mortalidad en este grupo es sumamente elevado. Esto se atribuye a una mayor formación de comunicaciones arteriovenosas debido al daño hepático ya existente(22).

La endotoxina bacteriana produce una depresión miocárdica que puede llegar a provocar un fallo cardíaco inesperado. Esto regularmente se desarrolla después de que el estado de shock séptico se ha desarrollado por un período de 24 horas. Aunque el mismo puede presentarse desde el inicio del proceso.

Se ha observado que a menor índice cardíaco mayor es el porcentaje de mortalidad. Las alteraciones miocárdicas descritas serán ampliadas más adelante. En la figura 6 se demuestran los datos obtenidos en un grupo de pacientes en estado de shock séptico.

Alteraciones a nivel de coagulación:

Después de inyectar endotoxina, se han encontrado trombos en los vasos sanguíneos de muchos animales. Se cuenta con muchos ejemplos bien documentados de diseminación intravascular en pacientes con sepsis a bacilos gram-negativos. Esto también ha sido observado en infecciones con virus y rickettsias aunque en menor frecuencia.

La infección bacteriana que más frecuentemente causa una extensiva coagulación intravascular es la meningococemia.

La endotoxina actúa alterando de diferentes maneras el mecanismo de coagulación intravascular. Después de una hora de haberse aplicado una infusión de la misma en animales se notan cambios a nivel endotelial de arterias sistémicas. En algunas áreas el núcleo de la célula endotelial demuestra vacualización y unas pocas células rojas y blancas se encuentran adheridas a la superficie celular.

Veinticuatro horas después el daño descrito es más severo y algunos núcleos son casi irreconocibles. En algunas áreas arteriales todas las estructuras celulares se encuentran destruidas. Se observa un agrupamiento de células rojas y plaquetas adheridas a la superficie de estas células endoteliales dañadas.

Es probable que algún daño a nivel endotelial sea necesario para la formación del coágulo de fibrina. Considerándose que el daño endotelial puede traer como consecuencia la activación del factor Hageman (Factor XII), comenzado con esto la cadena de reacciones que culminarían en la formación de fibrina, por la acción de la trombina sobre el fibrinógeno.

La endotoxina produce una disminución a nivel plaquetario, probablemente debido a la formación de trombos plaquetarios(17). La endotoxina produce el mismo fenómeno de coagulación intravascular que se observa al inyectar

trombina, aunque la trombina causa coagulación por acción directa sobre el fibrinógeno y la endotoxina no afecta directamente el mismo(17).

En el hombre en condiciones endotoxémicas se produce una disminución de las plaquetas circulantes, de los factores de coagulación V y VIII de la protrombina y del fibrinógeno.

El bloqueo circulatorio producido por la coagulación intravascular puede llegar a producir un bloqueo completo a nivel de vasos sanguíneos que en algunos casos llega a provocar la amputación del miembro.

Tan pronto como la fibrina ha sido formada, comienza el proceso de fibrinolisis. Esto se efectúa mediante el sistema enzimático-proteolítico, plasminógeno-plasmina. El plasminógeno se encuentra presente en todos los líquidos del cuerpo, pero su concentración mayor se detecta a nivel plasmático. El activador del plasminógeno se encuentra presente en muchos fluidos del cuerpo y convierte este en plasmina, la que se encarga de hidrolizar la fibrina en dos largos componentes que son antigénicamente distintos.

Regularmente, después de que la coagulación intravascular ha ocurrido, el fibrinógeno del plasma se encuentra en sus valores normales o ligeramente mayor que lo normal. Las plaquetas se normalizan o exceden su número de pre-coagulación.

Puede suceder que el valor del fibrinógeno y el recuento plaquetario no logren demostrar valores normales. Esto sucede cuando la fibrinolisis continúa, produciéndose compuestos que intervienen con la polimerización de la fibrina. Cuando esto sucede se presenta un sangrado severo a nivel de piel, membranas mucosas y órganos internos.

- Alteraciones Metabólicas. Consideraciones Generales.

Como ya ha sido mencionado pacientes en estado de shock séptico desarrollan acidosis metabólica.

En un estudio efectuado en humanos se observó que el promedio de pH arterial se encontraba reducido a 7.32 y el valor de Bicarbonato a 13 miliequivalentes por litro. La concentración de lactato estuvo notablemente elevada en un promedio de 10.2 miliequivalentes por litro.

En casos de bacteriemia a gram-positivos no se detecta falla de perfusión y los valores de bicarbonato y pH se encuentran dentro de límites normales.

Además de estas alteraciones, en estudios efectuados en animales de experimentación han sido observados una serie de fenómenos metabólicos que se considera de interés describir.

Después de someter a un grupo de perros a infusión de endotoxina bacteriana se encontró que los mismos desarrollaron una hipoglicemia progresiva, observándose una directa correlación entre la glucosa endógena y el tiempo de sobrevida. Al mantener los niveles de glicemia constantes mediante la administración de glucosa, los cambios metabólicos y hemodinámicos no fueron tan marcados y todos los animales sobrevivieron.

Griffiths y Cols.(7) al inducir endotoxemia a un grupo de animales encontraron que se producía una hiperglicemia temprana y una hipoglicemia tardía asociada a hipotrigliceridemia e hipoinsulinemia. Se consideró que esto pudiera ser secundario a un aumento en la norepinefrina plasmática e indirectamente a una hiperglucagogenemia.

- Efectos de la Endotoxina en el metabolismo

Además de las alteraciones ácido-básicas descritas. La endotoxina tiene un efecto adverso en el metabolismo

de carbohidratos y proteínas. Ambos efectos probablemente son en parte el resultado del daño celular que es secundario a las alteraciones a nivel de microcirculación. Sin embargo hay razones para creer que la endotoxina causa directamente daño a nivel celular y de componentes celulares.

Después de efectuar una infusión de endotoxina a monos no anestesiados, se observa que la concentración plasmática de una enzima lisosómica llamada alfa-glucosidasa aumenta a las dos horas de aplicar la misma. Esto indica que la membrana lisosómica se ha dañado lo suficiente para permitir el escape o liberación de esta enzima cuando los cambios a nivel de microcirculación no son aún profundos(17).

Berry y Cols(17). encontraron que al dar dosis de endotoxina a ratones se observó una severa disminución de la glucosa sanguínea, del glucógeno hepático y de los carbohidratos totales. La endotoxina previene la conversión de la glucosa inyectada en glucógeno hepático, pero no afecta el glucógeno producido a nivel muscular.

Ha sido demostrado que existe una interferencia directa e indirecta con las reacciones moleculares esenciales en el metabolismo de carbohidratos. Por ejemplo, la descarboxilación oxidativa del piruvato se encuentra inhibida. Esto ha sido demostrado en animales a quienes se aplicó endotoxina de Salmonella y Meningococo.

El ácido pirúvico es convertido en acetaldehído por la enzima carboxilasa y por la coenzima cocarboxilasa (pirofosfato de Tiamina o TPP.) Entonces por una serie de reacciones en las que se encuentran presentes el ácido lipóico el dinucleótido de flavina, adenina(FAD), el dinucleótido de nicotinamida adenina(NAD) y la coenzima A(Co A Sh) este es convertido en acetilcoenzima A. En esta forma el acetato activo entra en el ciclo del ácido cítrico(Ciclo de Krebs). La conversión de ácido pirúvico en acetilcoenzima A se puede observar en la figura 7.

La endotoxina bloquea esta reacción. Como resultado no

entra piruvato en el ciclo de Krebs en la forma de acetilcoenzima A produciéndose una notable alteración del metabolismo de carbohidratos.

El piruvato no puede entrar en el ciclo de Krebs para ser metabolizado a Ketoglutarato. Esto provoca que el mismo sea metabolizado hacia el ácido láctico. De esta manera el ácido láctico se convierte en el producto final de la serie de reacciones que intervienen en la glucólisis. La acumulación de ácido láctico contribuye altamente a la acidemia vista en el estado de shock séptico. Debido a la función disminuida del Ciclo de Krebs, menos moléculas de energía pasan a través de este ciclo con la consecuente reducción de la producción de trifosfato de adenosina(ATP)

La endotoxina puede intervenir con la reacción piruvato/acetilcoenzima A indirectamente por su efecto en la microcirculación que pudiera dañar la mitocondria celular.

Existen evidencias de que se producen alteraciones a nivel de mitocondria hepática, a la vez que se produce una disminución en la captación de oxígeno, produciéndose así una disminución de fosforilación oxidativa a nivel de éstos órganos.

El trifosfato de adenosina(ATP) se encuentra disminuido en las células de animales envenenados con endotoxina. Este efecto también pudiera resultar del daño a la mitocondria.

Se ha demostrado que la endotoxina tiene un efecto adverso en el metabolismo de las proteínas, inhibiendo la inducción de la enzima pirrolasa de triptófano en las células hepáticas.

En un estudio efectuado por Deysine y Cols. en pacientes en estado de shock séptico se encontró una profunda disminución en la albúmina sérica y en los niveles de calcio(9)

Existen también evidencias de que la endotoxina, como

ya ha sido mencionado, interfiere en la producción de energía que es necesaria para el metabolismo celular.

Se ha propuesto que se pudiera considerar el estado de shock como un desorden a nivel de moléculas celulares. Considerándose que el defecto en la microcirculación que ocurre en el estado de shock causa daño en la perfusión celular. Se implica que el bloqueo del paso de piruvato a Coenzima A es debido a una alteración en el metabolismo celular que es causado por la anoxia debido a la falla que existe a nivel de la microcirculación. Debido a este bloqueo el ácido láctico se acumula.

El ciclo anaeróbico de la glucosa es revertido por las reacciones procedentes del paso de piruvato a glicerolaldehído y de dihidroxiacetona a glucosa 6 fosfato. La glucosa (que no puede ser convertida en glucógeno ya que la endotoxina previene este proceso) abandona la célula. Los aminoácidos que normalmente entran en el ciclo de glucólisis a nivel de la producción de piruvato dejan la célula al ser revertido el proceso. Un caso similar es tomado por los ácidos grasos que normalmente entran en el ciclo de la glucólisis a nivel del paso piruvato-coenzima A. Debido al daño de la mitocondria y a la disminución de la actividad en el ciclo de Krebs, menos energía y menos ATP es formado, produciéndose la acumulación de fosfatos. Además el bloqueo en este mecanismo produce una consecuente formación de ácido láctico, ácidos grasos y aminoácidos produciendo una acidemia secundaria.

- Endotoxemia sin bacteriemia concomitante

Se puede presentar un estado de shock endotóxico sin que necesariamente exista un proceso infeccioso o desencadenante.(3).

Se ha reportado endotoxemia en un número notable de pacientes con daño hepático severo sin existir proceso bacteriano sobreagregado(31)

DATOS CLINICOS Y HEMODINAMICOS EN 20 CASOS DE SHOCK SEPTICO (Figura No. 6).

Paciente Edad Sexo:	Diagnóstico	P/A (mmHg)	Presión Venosa Central	Gasto Cardíaco (L/min.)	Índice Cardíaco (L/min M ²)	Ph Arterial	Excreta Urinaria Hr. cc.	Temp. piel.	Desenlace.
54 M	Infec. Ur. cirosis	88/45	5	8.7	4.0	7.37	3	caliente.	
64 F	Infec. Ur. Neumon.	80/35	2.5	2.1	1.2	7.35	30	fría	muerte
37 F	Aborto Séptico	72/35	4	5.1	3.0	7.35	10	cal.	muerte
52 F	Neumonía	80/50	1.5	3.4	2.6	7.45	20	fría	
70 F	Infec. Ur. EAC*	80/54	3.5	2.8	2.0	7.65	40	Cal.	muerte
46 M	Abceso He- pat. cirosis	60/30	3.5	5.6	3.5	7.44	40	Cal.	
56 M	Neumonía Cirosis	66/24	8	10.3	4.8	7.21	5	Fría	
56 M	Peritonitis Cirosis	80/30	5	5.7	2.7	7.25	50	Fría	
40 M	Neumonía Cirosis	80/46	6	6.2	3.3	7.46	3	Cal.	
80 M	Neumonía	80/50	3.5	4.6	2.2	7.18	3	Fría	muerte
54 F	Infec. Urin. EAC.	76/40	4	4.4	2.0	7.38	1	Cal.	muerte

* = EAC, Enfermedad Arteriosclerótica.

71 M	Neumonía Peritonitis	80/50	6	5.9	3.7	7.08	3	Fría	muerte
86 F	Peritonitis EAC	80/46	4	3.9	2.8	7.30	3	Fría	
55 F	Infección Ur	70/40	10	6.8	4.0	7.42	75	Cal.	
64 F	Infec. Urin/	70/30	4	5.5	3.6	7.29	3	Fría	
41 M	Neumonía	70/50	7	6.2	3.8	7.49	60	Cal.	
38 M	Peritonitis	70/50	4	3.3	1.6	7.38	30	Fría	
73 M	Infec. Urin. EAC.	60/30	1.5	4.4	3.0	7.50	0	Fría	
68 M	Peritonitis EAC	70/50	5	4.8	2.3	7.33	20	Fría	muerte
24 F	Aborto Sep- tico	70/50	4	5.0	2.6	7.45	18	Cal.	

FIGURA N.º 7

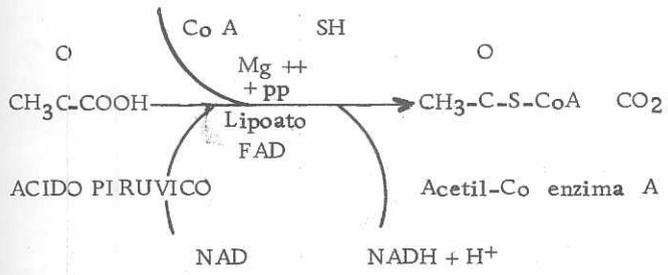




Figura No. 8
"Pulmón de Choque" en un caso de Shock Séptico
fulminante.

Intervalos aproximados entre Dosis, hora Después de primeras 24 horas

Antibiótico	Indicación especial:	Dosis Inicial	Vía	Dosis Única Subsecuente	Inicial 24 hrs.	Creatinina Sérica <1.3 mg/100ml	Creatinina Sérica 3.0 mg/100ml	Creatinina Sérica > 5.0mg 100ml.
Sulfato de Gentamicina	-----	1.5mg/Kg.	I. V.	1.5mg/Kg	8	8	24-48	96
Cloramfenicol	Salmonela	1.0gm	I. V.	0.5gm	4	4	6	6
Carbecilina	Pseudomona	20mg/kg	I. V.	20mg/Kg	1	1	4	6
Sulfato de Kanamicina	-----	7.5mg/Kg	I. M.	2.5mg/Kg	6	6	24-48	96
Sulfato de Polimixina	P maltophilia	2.5mg/Kg	I. M.	0.6mg. Kg	6	6	48	96
Clindamicina	Bacteroides	I. M.	I. M.	0.6gm.	6	6	48	96
Penicilina	Bacteroides respiratorio	3,000, 000 U.	I. V.	3,000, 000 U.	4	4	4	8
Trihidrato de Ampicilina	Proteus, spp. Indol Neg.	2.0gm.	I/V.	1.0gm.	4	4	6	12

Cefalotina Sódica	-----	3.0gm.	I. V.	1.5gm	4	4	12	24
Hidroclorato de Tetraciclina.	Bacteroides Gastrointestinal y pelvico	1.0gm.	I. V.	0.25gm.	4	4	24-48	96

I. V. Indica que el antibiótico debe ser diluído en 50 ml de solución fisiológica y aplicado intravenosamente en un período de treinta minutos.

IM. Intramuscular.

Los intervalos entre las dosis podrán ser estimados en base a la concentración de creatinina sérica y cuando es posible, midiendo la depuración de creatinina. En pacientes que presenten combinación de daño hepático y renal, los intervalos entre las dosis de cloramfenicol y carbencilina deberán ser alargados.

Debido al gran número de bacterias gram-negativas que forman parte de la flora normal del intestino constantemente se está produciendo una absorción de endotoxinas del tracto gastrointestinal a través de la circulación venosa(30). En el hígado por medio de las células reticulo endoteliales las mismas son eliminadas.

En experimentos efectuados en animales se ha producido endotoxemia en casos de peritonitis química causada por jugo gástrico, bilis o extracto pancreático(30). La endotoxina pasa la pared del intestino y llega a la cavidad peritoneal en respuesta a la irritación producida por sustancias químicas extrañas. En casos de peritonitis séptica el mayor foco endotóxico lo constituye la flora bacteriana del intestino. El mecanismo por medio del cual los irritantes producen este escape de endotoxinas del intestino está claro pero se cree que intervienen sustancias del tipo Bradiquinina.

Igualmente se ha reportado endotoxemia en casos de isquemia intestinal, lo que produce un aumento de la permeabilidad de la pared del intestino a la endotoxina(30). Estos cambios de permeabilidad se producen mucho más rápidos que con irritantes químicos o bacterianos.

La endotoxina aparece en la cavidad peritoneal y en la sangre, cinco minutos después de haber ligado la arteria mesentérica superior. En casos de peritonitis bacteriana la misma tarda noventa minutos en aparecer en la sangre.

Cuando se produce peritonitis química el jugo gástrico es el que más rápidamente provoca el apareamiento de la endotoxina en sangre. Se ha notado que los títulos de endotoxina disminuyen notablemente al inyectar directamente Kanamicina en el intestino. Sin embargo no se obtuvieron resultados favorables cuando se aplicó la misma intramuscularmente.

Alteraciones Viscerales:

La mayoría de las alteraciones viscerales observadas en el estado de shock séptico no son más que el resultado de la

deficiente perfusión tisular, del exagerado estímulo simpático y de los fenómenos inflamatorios desencadenados por la endotoxina. Todos los órganos se encuentran en mayor o menor grado afectados en el estado de endotoxemia.

Las principales alteraciones se observan a nivel de Riñón, pulmón, Corazón é Hígado. Siendo el primero el que aparentemente sufre el mayor insulto. Desafortunadamente dentro de la literatura revisada, no se encontraron mayores datos relacionados con alteraciones hepáticas, debido a esto no fué posible presentar una descripción adecuada a este respecto.

-Alteraciones pulmonares.

El pulmón en el estado de shock sufre una serie de alteraciones que en conjunto se encuentran incluidas bajo el término "pulmón de choque". A la inspección gruesa de los mismos se descubre una marcada congestión y edema. Se describe una acumulación de líquido tanto a nivel intersticial como alveolar(31)

Cuando el daño hipóxico es muy severo se considera que existe un aumento de permeabilidad a nivel de vasos que permite un escape de proteínas con la formación hialina secundaria. A la vez ocurre una extravasación de líquidos. Probablemente aquí interviene también la respuesta común al estado de shock, en lo que al sistema simpático se refiere y como ya ha sido mencionado es mucho más severa en casos de shock séptico.

En estudios efectuados en perros se notó que el cambio en la permeabilidad de capilares a nivel pulmonar aumentaba después de la inyección de endotoxina(5). En relación a esto se deben considerar la serie de alteraciones de carácter inflamatorio que induce la endotoxina y que ya fueron descritos con anterioridad. En el estudio mencionado se observó que la severidad de los daños no tenía relación con la duración del estado de choque.

El edema pulmonar existente usualmente afecta con más inten-

sidad a ambas bases pulmonares. Se considera que uno de los factores precipitantes del edema pulmonar es el fenómeno de coagulación intravascular diseminada que se observa en casos de shock séptico(12)

El factor surfactante está compuesto por tres fosfolípidos y es producido por los neumocitos granulares. Los fosfolípidos no son producidos por las células alveolares y tienen que ser transportados por el torrente sanguíneo. Al producirse microembolias secundarias a la diseminación de coagulación intravascular se interrumpe la producción de factor surfactante.

El examen histológico revela microatelectasias diseminadas y membranas de fibrina intralveolares además del edema pulmonar. Esta serie de cambios que se asemejan a los encontrados en el síndrome de dificultad respiratoria explica porque el "pulmón de choque" no responde a la terapéutica convencional.

-Alteraciones Cardíacas

En el paciente en estado de shock se ha encontrado, inflamación a nivel de la célula miocárdica y cambios graves a ese nivel. Existe un consenso general de que la función miocárdica en las fases tempranas del estado de shock endotóxico se encuentra relativamente normal.

En experimentos efectuados en perros a los cuales se les indujo shock endotóxico, se observó que la contracción y relajación miocárdica y la respuesta vascular coronaria a la adrenalina se encontraba disminuida(29)

La depresión a la respuesta miocárdica a las catecolaminas circulantes y al estímulo simpático adrenal, se ha tomado en consideración para explicar la depresión de la función miocárdica en el shock. Por otro lado un excesivo estímulo simpático adrenal se ha demostrado que produce cambios severos a nivel del miocardio.

Greenfield(26) al estudiar los efectos de la endotoxina

a nivel de miocardio en perros, no encontró daño a nivel del miocardio. Este autor atribuye los daños observados en caso de shock endotóxico a una deficiencia en la perfusión tisular, exponiendo que después de varias horas en las que se produce una combinación de baja de perfusión coronaria, de disfunción neuronal, de interferencia con el metabolismo celular y de obstrucción a nivel de vasos coronarios los mecanismos compensatorios son vencidos y finalmente se cae en fallo cardíaco.

-Alteraciones Renales

En cualquier estado de shock, si el proceso fisiopatológico no es corregido y continúa la mala perfusión se desarrollará necrosis tubular aguda(31)

Los mecanismos del daño renal en el shock séptico pueden estar relacionados con la acción primaria de la endotoxina en la circulación renal.

La inyección intravenosa de endotoxina en mandriles causa una marcada disminución en el flujo sanguíneo renal debido a un aumento en la resistencia vascular. Estas alteraciones se presentan antes de que se noten alteraciones en el gasto cardíaco o en la presión arterial. La causa del aumento de la resistencia vascular renal es probablemente multifactorial. Un posible mecanismo pudiera ser el depósito de fibrina dentro de la vasculatura renal como resultado de una coagulación intravascular.

Depósitos intraglomerulares de fibrina han sido reportados en fallo renal agudo de diferentes etiologías(16) Un aumento en el tono simpático renal pudiera ser otro factor (31). La endotoxemia puede al igual que cualquier estado de choque causar necrosis tubular aguda como resultado de la hipotensión y baja perfusión renal.

MANIFESTACIONES CLINICAS

El estado de shock séptico tendrá que ser considerado en cualquier paciente en el que se desarrolla hipotensión sin una causa aparente, particularmente si la misma está aso-

ciada a fiebre. Las alteraciones hemodinámicas observadas como lo son un gasto cardíaco bajo y una respiración periférica total aumentada, o un gasto cardíaco normal o elevado y una resistencia periférica total baja, no pueden ser determinadas por las características externas que presente el paciente, como lo pueden ser una piel húmeda o caliente o una apariencia de rubor(19)

El estado de shock séptico o de endotoxemia típicamente comienza con un cuadro de escalofríos seguido de fiebre e hipotensión arterial.

Estas alteraciones ocurren en la mayoría de los casos dentro de dos a 24 horas después de una manipulación mecánica o de una exploración quirúrgica con un proceso infeccioso sobreagregado.

Una manifestación temprana es una alteración en el estado mental, debido a una reducción en el flujo sanguíneo cerebral. Se pueden presentar síntomas gastrointestinales que incluyen vómitos o diarrea(6). Ocasionalmente puede encontrarse afebril o hipotérmico, particularmente si el estado de shock es profundo. Otras manifestaciones tempranas pudieran ser Taquipnea con la resultante alcalosis respiratoria, taquicardia y oliguria. La oliguria y a la azotemia pueden acompañar el comienzo de la hipotensión.

Ocasionalmente puede presentarse ictericia la que pudiera ser el resultado de una hemólisis, una hepatitis tóxica o una infección en vías biliares.

Es necesario considerar que el estado de shock séptico puede presentarse en una forma poco definida principalmente cuando se trata de personas viejas o de infantes, además las alteraciones fisiopatológicas que se pueden presentar pudieran variar notablemente de un paciente a otro. Por lo que no es posible establecer un patrón en cuanto a manifestaciones clínicas se refiere.

DIAGNOSTICO

La infección urinaria es la causa más comunmente asociada a estado de shock séptico(19) De particular importancia es el antecedente de procesos de manipulación del tracto urinario, de cérvix o de útero. El tracto biliar y la vesícula, las áreas pericólicas, los pulmones, la piel y los cateteres intravenoso son otros sitios de común infección a bacilos Gram-negativos. No se debe olvidar que factores altamente predisponentes a endotoxemia sin bacteriemia concomitante lo constituyen procesos de cirrosis hepática, peritonitis no infecciosa y trastornos que produzcan isquemia a nivel intestinal.

A nivel pulmonar se producen una serie de alteraciones que pueden ser detectadas mediante estudios radiológicos por lo que será necesario efectuar este tipo de estudios y conocer las alteraciones que pueden presentarse.

Los signos radiológicos aparecen después de las manifestaciones clínicas.

En un estudio efectuado en pacientes en los que se comprobó shock séptico, las radiografías de torax tomadas al momento de admisión fueron usualmente normales o casi normales(12) Sin embargo a las 24 horas, 20 de 21 pacientes mostraron un significativo edema pulmonar. A pesar de que en algunos casos se notó mejoramiento clínico, los signos radiológicos se continuaron deteriorando generalmente hasta el tercer día después de su admisión. De este grupo de pacientes solamente entres se detectó únicamente infiltrado de tipo intersticial. En los demás el infiltrado fué principalmente de tipo alveolar.

El edema pulmonar se presentó poco definido con una figura borrosa de una relativa baja densidad que se pudo haber tomado como derrame pelural en las proyecciones posteroanterior. Sin embargo al tomar controles laterales no se notó evidencia de este fluido.

Dentro del diagnóstico diferencial de este cuadro radioló-

gico se tiene que incluir fallo cardíaco, sobrecarga de líquido, aspiración e infarto.

Para un diagnóstico adecuado se deben tomar en cuenta las siguientes consideraciones:

1. La imagen radiológica que no presente alteraciones principalmente a nivel de bases pulmonares es poco probable que se deba a shock séptico.
2. La alteración a nivel basal debe acompañarse de edema intersticial.
3. El edema causado por falla cardíaca o por sobrecarga de líquido, causa una redistribución de fluido en zonas superiores e inferiores.

En la Fig. 8 se nota un pulmón de choque, en un caso de shock séptico fulminante, nótese el infiltrado de tipo alveolar e intersticial en ambas bases pulmonares.

DATOS DE LABORATORIO

Los datos iniciales de laboratorio son de poco valor en la distinción del shock séptico. El recuento leucocitario puede estar elevado con una predominancia de polimorfonucleares, pero muchos pacientes manifiestan un recuento normal o bajo, particularmente durante la fase inicial(19). No se encuentra un cambio consistente en los niveles de hemoglobina o hematocrito. Los valores de electrolitos son usualmente normales al comienzo, se pudieran encontrar alterados tardíamente al desarrollarse sintomatología gastrointestinal.

Una alcalosis respiratoria, con una reducción de PCO_2 arterial puede ser observada al comienzo, esto es resultado de la hiperventilación que se presenta. A medida que el shock persiste se desarrolla lactacidemia y últimamente acidosis láctica.

Se puede encontrar elevación en el valor de transaminasa glutamicopirúvica probablemente secundaria al daño celu-

Una técnica de infusión basada en la presión de la arteria pulmonar es la siguiente: Aplicar de 5 a 20 ml por minuto por un período de diez minutos, si la presión diástolica pulmonar aumenta más de 7 mm de Hg. enésima de la presión inicial la infusión debe ser discontinuada.

Si la presión no excede el control de presión más de 3 mm de Hg después de diez minutos de infusión de líquidos o si ésta disminuye a menos de este valor después de diez minutos de reposo, una segunda carga de líquidos es administrada por diez minutos y la regla de 7-3 es de nuevo aplicada. Esto se repetirá en períodos de diez minutos hasta que el volumen vascular sea adecuado o exceda sus límites.

La medición de la presión venosa central (PVC) puede ser también de mucha utilidad para evaluar la capacidad del corazón a aceptar determinada cantidad de volumen. Para esto se aplican las mismas reglas que ya mencionamos al utilizar la presión pulmonar arterial diastólica, con la variación de que el límite de los valores es de 5 y 2 cms. de agua respectivamente

En circunstancias en que la presión diastólica arterial pulmonar es menos de 12 mm de Hg. o cuando la PVC es menor de 10 cms. de agua la infusión se efectuará a 20 mm por minuto. Cuando estas presiones inicialmente exceden de 20 mm de Hg. y de 15 cms. de agua respectivamente la infusión se debe limitar a 5 mm por minuto.

La función miocárdica, también puede ser evaluada en pacientes en quienes la PVC se encuentra entre 12 y 20 cms. de agua, observando los cambios que ocurren en la misma a la infusión de 500 ml de una solución electrolítica o plasma a un goteo de 20 ml por minuto. Se tendrá que medir la PVC después de la infusión de cada 100 cc. Si la PVC no aumenta más de cinco centímetros de agua enésima del valor inicial y regresa a 2.5 cc de este valor después de completar la infusión se puede asegurar que por el momento la función miocár

dica es adecuada(19)

Para la expansión del volumen plasmático, combinaciones de soluciones fisiológicas y plasma son recomendadas. El Dextran que consiste en macromoléculas con peso molecular entre 70,000-80,000 ha sido recomendado como expansor de volumen. Al aplicar el mismo hay que estar alerta, ya que pueden producirse reacciones de hipersensibilidad y a la vez puede inducir defectos en la coagulación sanguínea. La administración de sangre se reserva para aquellos pacientes en los que se demuestre una reducción en la masa de células rojas.

Drogas Vasoactivas:

Como fué mencionado al tratar fenómenos fisiopatológicos, una de las características del estado de shock séptico, es un intenso estímulo simpático a nivel de receptores alfa, produciendo una severa vasoconstricción secundaria y un estancamiento o encharcamiento sanguíneo. Esta es la razón por la que se ha sugerido el uso de drogas que por sus características de alfa bloqueadoras y de Beta estimuladoras provoquen vasodilatación y de esta manera logren revertir el estancamiento de sangre a nivel de microcirculación.

Estas drogas que se han sugerido y que se utilizan en el tratamiento del shock séptico son las siguientes:

1. Isoproterenol (Isuprel^R). Con efecto beta estimulador que por esta característica tiene un poder inotrópico positivo y de vasodilatación. Tiene el inconveniente de ser un potente estimulador del metabolismo y de esta manera aumentar los requerimientos de oxígeno, el que debido al defecto de perfusión existente ya se encuentra disminuido. Además puede producir taquicardia y arritmias cardíacas.

2. Dopamina. Con efectos alfa y beta estimuladores, tiene un poder inotrópico positivo y un poder de vasoconstricción que es compensado por su efecto beta que pro-

duce vasodilatación. Al dar esta droga se recomienda darla en dosis bajas ya que si se da en dosis mayores aumenta su efecto de vasoconstricción.

3. Fenoxibenzamina (Dibenzylene^R). Es una droga con la característica de ser alfa bloqueadora únicamente, por lo que su acción principal será la de vasodilatación.

En algunas ocasiones se ha sugerido para el tratamiento del shock séptico y con el objeto de aumentar la presión arterial drogas del tipo Metaraminol (Aramine^R) y Levarterenol (Levophed^R). El Levarterenol tiene un efecto netamente de alfa estimulador y el Aramine tiene efectos alfa y beta con predominio de la acción alfa. Debido a esto ambas drogas son potentes vasoconstrictores. Se debe comprender la contraindicación de su uso al aumentar la vasoconstricción ya existente y provocar así mayor estancamiento.

Ninguna de estas drogas simpaticomiméticas que producen vasoconstricción es de utilidad para el tratamiento del estado de shock séptico. No se ha probado que las tres drogas mencionadas (Isoproterenol, Dopamina y Fenoxibenzamina) sean de utilidad aumentando la sobrevivencia de pacientes. Al aplicar cualquiera de estas drogas con principios vasodilatadores se debe tener la seguridad de que el volumen plasmático ha sido bien restablecido, ya que de lo contrario su aplicación puede causar un deterioro aún mayor de la perfusión tisular que de por sí ya se encuentra bastante alterada.

Dosis:

Isoproterenol: de 0.5 microgramos a 5 microgramos por minuto, puede ser incrementada hasta 10 microgramos.

Dopamina: de 2 a 5 microgramos/kilo/minuto.

Fenoxibenzamina: de 0.2 a 2 mg/kilo. minuto.

-Corticosteroides:

Al tratar el tema de shock séptico una de las principales interrogantes terapéuticas que se presentan es la indicación o contraindicación del uso de corticosteroides en el tratamiento del mismo.

Existe una realidad en el mecanismo del estado de shock séptico y es que en su fisiopatología interviene definitivamente un proceso inflamatorio. Tomando esto como base y considerando la acción antiinflamatoria ampliamente comprobada de los esteroides, la interrogante que nos debemos plantear es el porque no utilizar los mismos en el tratamiento del shock séptico.

A pesar de que aún existen ciertos desacuerdos en relación a su eficacia, si se cuenta con el consenso general de que no se producen mayores efectos secundarios desfavorables con el breve período de aplicación que se recomienda en estado de shock séptico.

Algunos autores no recomiendan su uso basados en la posibilidad de que se pudiera producir una reacción tipo Schwartzman generalizada. En un experimento efectuado en el año 1952 se encontró que al aplicar endotoxina a conejos tratados con cortisona se producía esta reacción(17). Más adelante en 1967 en un estudio similar no se reporta este efecto. Autores que han usado esteroides en el tratamiento del shock séptico por más de veinte años, no reportan esta reacción indeseable.

Se han reportado resultados favorables en pacientes tratados con corticosteroides en lo que se refiere a la respuesta hemodinámica del shock séptico(8) Lillehei(15) describe respuestas muy favorables al utilizar los mismos. Otros autores recomiendan ampliamente su utilización(6), (17), (19) (14). En la mayoría de libros de texto editados en los últimos años se recomienda su uso(35)(36), (37). En un estudio reciente efectuado en animales con endotoxemia, se demostró que la disminución del Kininógeno no fué tan acen-

tuada y que la sobrevida fué mayor al aplicar esteroides (11)

Algunas de las acciones que se han atribuido a los corticosteroides son las siguientes:

1. Tienen una acción protectora sobre los lisosomas, previniendo su ruptura(8), (17)
2. Previenen la formación de Kininas
3. Favorecen la producción de ATP induciendo la entrada de aminoácidos dentro del ciclo del piruvato.
4. Disminuyen la formación de ácido láctico, estimulando las vías que llevan a la eventual conversión del ácido láctico en glucógeno.
5. Actúan como un bloqueador adrenérgico, aliviando el espasmo vascular causado por el efecto que ejerce la endotoxina sobre la epinefrina y norepinefrina.
6. Tienen un poder Inotrópico positivo, aumentando el gasto cardíaco y disminuyendo la resistencia periférica(8).
7. Provocan un efecto favorable en el metabolismo de carbohidratos, compensando la deplección de glucógeno que causa la endotoxina.

Probablemente la acción principal sea la de estabilización de lisosomas, previniendo de esa forma los fenómenos inflamatorios causados por las enzimas proteolíticas.

Para que su acción terapéutica sea efectiva es necesario dar dosis que sean cincuenta veces mayor que la necesaria para inhibir la función corticoadrenal.

Se recomienda una dosis de Succinato Sódico de Metilprednisolona de 30 mg/Kilo de peso. Igualmente se puede aplicar

fosfato de Dexametasona a una dosis de 6 mg/Kilo de peso. Ambas dosis se pueden aplicar cada 6 horas. Usualmente son necesarias tres o cuatro dosis.

Cuando los signos de shock han cedido se puede interrumpir bruscamente el tratamiento. La supresión corticoadrenal que resulta de la suspensión brusca de esteroides no es problema, cuando el tratamiento se limita a tres días.

Otras Medidas en el Tratamiento del Shock Séptico

Acidosis

La acidosis es debida al fallo en la perfusión tisular, con la acumulación secundaria del ácido láctico. Probablemente solo con mejorar el volumen circulante esta será corregida, sino es así se aconseja el uso de bicarbonato de sodio(17)

Temperatura Corporal:

La fiebre se recomienda que sea controlada con medios físicos. Los escalofríos deben ser evitados, ya que estos aumentan grandemente los requerimientos de oxígeno.

Manejo Respiratorio:

Es imprescindible que se mantenga una continua vigilancia a la función respiratoria. En un gran número de pacientes el estado de shock séptico es seguido por fallo respiratorio. Será necesario mantener mediciones seriadas de gases arteriales, los que ayudaran a evaluar los requerimientos de oxígeno y la posible necesidad de una entubación endotraqueal y de una ventilación mecánica.

Manejo Quirúrgico

El tratamiento quirúrgico está indicado para el control

de la infección bacteriana. Es esencial que los abscesos sean prontamente drenados y que el tejido gruesamente afectado sea removido. No se debe esperar a que el paciente se encuentre "en forma" para efectuar estos procedimientos.

- Coagulación intravascular Diseminada:

Un grueso sangrado debido al consumo de los factores de coagulación es a veces una complicación. Cuando esto sucede se recomienda anticoagular al paciente con dosis intravenosa de heparina que serán de 3,500 a 5,000 unidades cada cuatro horas si fuera necesario. Será imprescindible chequear el tiempo de coagulación veinte o treinta minutos antes de aplicar la dosis de heparina. Si la heparina causara una anticoagulación muy severa se deberá usar el sulfato de protamina.

ANALISIS

A través de la exposición que se ha presentado sobre aspectos generales del shock séptico se habrá podido comprender que el desencadenante de su grave fisiopatología lo constituye la endotoxina bacteriana. Recuerdese que puede desarrollarse un cuadro de shock endotóxico sin bacteriemia concomitante, siendo el único desencadenante la endotoxina de la bacteria. Los efectos de esta endotoxemia son observados principalmente a nivel hemodinámico y metabólico.

La respuesta hemodinámica inicial al estado de shock séptico o endotoxemia es común a cualquier tipo de estado de choque, solamente que en el estado de shock séptico estas alteraciones se producen de una manera mucho más rápida y agresiva.

Es esencial para el correcto análisis de los fenómenos ocurridos la comprensión de la alteración de tipo inflamatorio desencadenada por la endotoxina bacteriana. Al tener claros los fenómenos presentes en el estado de shock séptico no será difícil comprender el aspecto terapéutico del mismo y la imperante necesidad de que este sea efectuado rápida y enérgicamente.

El mantener un volumen circulante adecuado, el uso de antibióticos apropiados, y el bloqueo de las reacciones inflamatorias y metabólicas producidas por la endotoxina bacteriana mediante la aplicación de corticoesteroides, constituyen componentes esenciales del plan terapéutico a aplicarse en el estado de shock séptico.

Dentro de la literatura revisada se encontraron bases suficientes para aceptar y comprender el beneficio que para un correcto tratamiento constituyen los corticosteroides. Además de esto, después de la comprensión de las reacciones de tipo inflamatorio presentes es indiscutible que sustancias antiinflamatorias fuesen de alguna utilidad.

Es necesario que antes de la aplicación de sustancias vasoactivas con acción de vasodilatación del tipo Isoproterenol o Fenoxibenzamina se conozca bien el estado de volemia del paciente con la finalidad de no provocar un deterioro aún mayor de la perfusión tisular, secundaria a una hipotensión severa que pudiera tener resultados muy desfavorables.

Las bases para un buen pronóstico será la conciente observación y análisis de las alteraciones presentadas. Será necesario mantener un estricto control de signos vitales, Presión venosa central, al igual que estrictos controles de ingesta y excreta.

Es imprescindible comprender que la serie de alteraciones descritas y el cuadro que puede presentar el paciente, no se podrá generalizar ya que son muy amplias las variaciones que pueden presentarse.

Es claro que aún quedan muchísimas interrogantes por resolver en relación al estado de shock séptico y que será necesario efectuar muchos estudios experimentales para su mejor comprensión y tratamiento.

CONCLUSIONES:

1. El shock séptico es consecuencia de una serie de reacciones desencadenadas por la endotoxina bacteriana.
2. En la fisiopatología del Shock Séptico se encuentran presentes una serie de reacciones de tipo inflamatorio.
3. El estado de shock séptico produce una serie de alteraciones viscerales principalmente a nivel de riñón, pulmón, corazón é hígado.
4. El mantener un volumen circulante adecuado, el uso de antibióticos apropiados, y la aplicación de corticosteroides constituyen componentes esenciales en el manejo del shock séptico.
5. Las manifestaciones clínicas observadas en pacientes con endotoxemia son notoriamente variables.
6. El uso de corticosteroides se ha probado que es de utilidad en el manejo del paciente con shock séptico.
7. No se encontró dentro de la literatura revisada que sustancias vasodilatadoras aumentaran la sobrevida en caso de shock séptico..
8. Son muchas las interrogantes que se presentan, tanto en el manejo como en la fisiopatología del shock séptico.

RECOMENDACIONES:

1. Que se haga divulgación a nivel de estudiantes y profesionales de la medicina sobre la fisiopatología y el correcto tratamiento del estado de Shock Séptico.
2. Que se efectúen investigaciones experimentales, tanto a nivel estudiantil como profesional sobre aspectos fisiopatológicos y terapéuticos.
3. En base a los últimos avances fisiopatológicos y terapéuticos del shock séptico, sean efectuados protocolos de tratamiento a nivel de centros asistenciales a donde aún no se han establecido aspectos básicos de su terapéutica.
4. Que se incluya a los corticosteroides dentro del grupo de medicamentos básicos para el tratamiento adecuado del shock séptico.
5. Las sustancias con características de vasodilatación, deben ser utilizadas con precaución y no se les debe dar un papel primario dentro de la terapéutica empleada.
6. Todo paciente en estado de shock séptico debe ser tratado en una unidad de tratamiento intensivo.
7. Que sean efectuados seminarios a nivel tanto estudiantil como profesional en el que se traten la fisiopatología y terapéutica adecuada del estado de choque séptico.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. P. FOSSARD, V.V. KAKKAR, PENELOPE. Assessment of the limulus test for Detecting Endotoxaemia. *British Medical Journal*, 2, 465-468. Jun. 1974.
2. NIGEL WARDLE. Endotoxaemia. *British Medical Journal*, 272. Feb. 1975.
3. ENDOTOXAEMIA. *British Medical Journal* 786 Dec. 1974
4. JAMES C GUCKIAN. Coagulopathy in experimental Sepsis with *Streptococcus Pneumonia* in Rabbits. Effect of drug therapy and splenectomy. *The Journal of Infectious Disease*. 134,150 Aug. 1976.
5. G.G. PIETRA, M.D. J.P. SZIDON, H.A. CARPENTER, A. P. FISHMAN. Bronchial Venular Leakage During Endotoxin Shock. *American Journal of Pathology*. 77,3,387-400. Dec. 1974.
6. HERBERT SHUBIN, MAX WEIL. Bacterial Shock *Medical Emergency Management* Vol.235,4, Jan 26, 1976.
7. GRIFFITHS, GRIVES, LEUNG. Hypertriglyceridemia and Hypoglycemia in Gram Negative Sepsis in the Dog. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*. 136,4,897-902. June 1973.
8. ROSEBAUN, HAYES, MATSUMOTO. Efficacy of steroids in the treatment of septic and cardiogenic shock. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*. 136, 914-918 June 1973.
9. DESINE AUFSES LIEBLICH. Albumin Changes Clinical Septic Shock. *Surgery Gynecology and Obstetrics* 137-475-478. Sept. 1973.
10. LOWRY BLANCO, SANTIAGO DELPIN. Histamine and Sympathetic blockade in septic shock. *American Surgeon* 12-19. Jan 1977.

Bibliografía.....

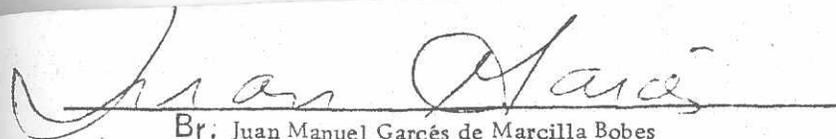
11. NAHLA AL KAISI, J R PARRAT, SIDDIQUI AND ZEITLIN. Feline Endotoxic shock Effects of Methylprednisolone on Kininogen-Depletion. on the Pulmonary circulation and on survival. Br. J. Pharmac 60,471-476.1977.
12. F.G. ADAMS and McA. LEDINGHAM. The Pulmonary Manifestation of Septic shock, Clin. Radiol. 28, 315-322.1977.
13. L.B. HINSHAW, PEYTON, ARCHER. Prevention of death in Endotoxin shock By Glucose administration. Surgery Gynecology and obstetrics. 139.851-858,Dec.1974.
14. BACTERIAL SHOCK. SHUBIN WEIL CARLSON. Fundamentals of clinicals cardiology 94.112-114.July 1977.
15. LILLEHEI, RUIZ SANTISTEBAN ARGOMEDO, PEÑA, FUENTES, La Fisiopatología y el tratamiento del Estado de Choque. XXI Asamblea Nacional de Cirujanos Nov. 1974. México D. F.
16. HARRY SONNENSCHNEIN. Shock and Steroids. JAMA.219 86,Jan 3 1972.
17. HORACE L. HODES. Care of the critically ill child endotoxin shock. Pediatrics.44,2,1969.
18. CLAUS JEFFERSON, RAY. Pharmacologic assistance to the Failing circulation. Surgery, Gynecology and obstetrics. 611-624. March 1968.
19. BARNETT SANFORD. Bacterial shock JAMA 209,1514-1517. Setp. 1969.
20. GRANT HOROWITZ LORIAN, BRODMAN. Waterhouse Friderichsen Syndrome Induced By Pneumococemic shock JAMA 212,1373-1374 May 1970.
21. MING KWAAN, HARRY WEIL. Differences in the mechanism of shock Caused by bacterial infections. Surgery, Gynecology and Obstetrics Jan 1969.

Bibliografía.....

22. BELL. Thal. The Peculiar hemodinamics of Septic Shock. Postgraduate Medicine 106-114.Oct.1970.
23. ASHBAUG PETTY. Surgery Gynecology and Obstetrics. 135,6, 865-867.Dec.1972.
24. BECH-JANSEN, BRINKMAN, JOHNSON ASSALI. Circulatory shock in Pregnant Sheep. Am. J. Obstet. Gynecol.37-43.May 1972.
25. KILZMILLER, LUCAS, YELENOSKY. The Role of complement in the feline endotoxina shock. Am. J. Obstet. Gynecol.414-420.Feb. 1972.
26. GREENFIELD, McCURDY, HINSHAW, ELKINS. Preservation of Myocardial function during cross-circulation in terminal endotoxin shock Surgery 72,1,11-18 Jul.1972.
27. DEMLING SELINGER BLAND STAUB. Efect of acute hemorrhagic shock on pulmonary fluid filtration and protein permeability in shep Surgery 77,4,512-519.April 1975.
28. SWAN Reynolds. Blood flow to the liver and spleen during endotoxin choc in the baboon Surgery 72,3,388-394 Setp 1972.
29. ARCHER AND M BLACK. Myocardial failure with altered response to adrenaline in endotoxin choc Br. J. Pharmac 54,145-155 1975.
30. CUEVAS, FINE Role of Intraintestinal endotoxin in death from peritonitis. Surgery. Gynecol Obstet. 134,953-957.
31. WILKINSON, GAZZARD, MOODIE, ARROYO. Relation of renal impairment and hemorrhagic diathesis to endotoxemia in fulminant hepatic failure. The Lancet,521-524.March 30,1974.

Bibliografía.....

32. STANLEY L ROBBINS. Pathologic basis of disease Saunders Comp. 1974. pp 55-105
33. FORSYTH NIES WYLER, NEUTZE MELMON. Endotoxin induced microcirculatory changes in the unanesthetized primate. Clin Res. 16. 107, 1968.
34. KAGAN B. Antimicrobial Therapy. Philadelphia. 1974. W.B. Saunders Company. pp. 303.
35. HARRISON, S Principles of internal Medicine, Mc. Graw-Hill Inc. 197 pp 770-775.
36. MANUEL OF MEDICAL THERAPEUTICS. Little. Brown and Co. Boston pp. 386-387. 1978.
37. PIERCE GARDNER HARRIET PROVINE. Manual of acute Bacterial Infections. Little Brown and Co. Boston pp. 155-163, 1978.
38. CONN CURRENT THERAPY. pp 11-12 1976. Little Brown and Co. Boston.
39. DAVIS CRISTOPHER SABISTON. Interamericana pp. 67-79 1974
40. DEL POZO. Bases hemodinámicas del shock y sus modificaciones con el empleo de una sustancia B-Adrenérgica. Metaproteol. Tesis mayo 1970.

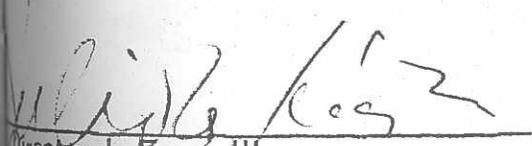

Br. Juan Manuel Garcés de Marcilla Bobes

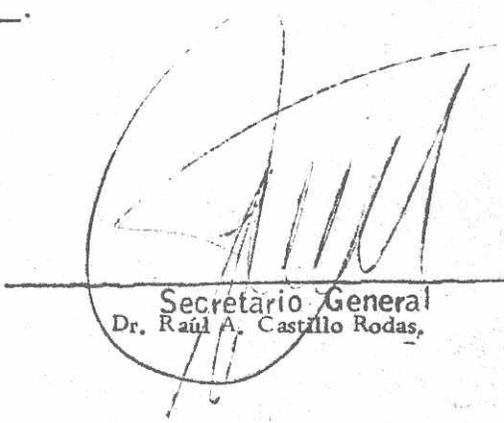


Asesor Dr. Miguel A. Garcés de Marcilla



Revisor
Dr. Héctor Federico Castro Maldonado


Director de Fase III
Dr. Julio de León Méndez


Secretario General
Dr. Raúl A. Castillo Rodas

Vo. Bo.

