

11202
128



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

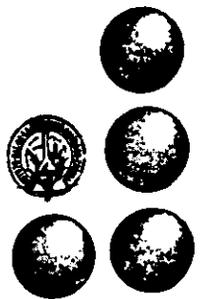
**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"**

**"ALTERACIONES CARDIOVASCULARES EN EL
PACIENTE CON SEPSIS: IMPLICACIONES EN
ANESTESIA"**

**TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
E S P E C I A L I S T A E N
A N E S T E S I O L O G I A
P R E S E N T A :
DRA. MARIA VICTORIA ZEA MEDINA**

2000

**DR. LUIS ALFONSO JAUREGUI FLORES
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ANESTESIA Y ASESOR**



INNSZ

MEXICO, D. F.

MARZO DEL 2000



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Luis Federico Uzcanga Domínguez:

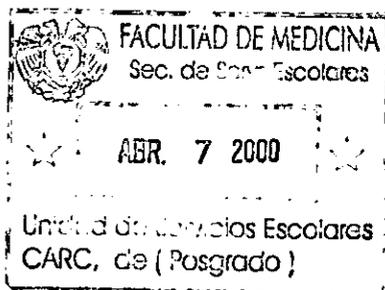
Director de Enseñanza, INNSZ.

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICIÓN

SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA

Dr. Luis Alfonso Jáuregui Flores:

Jefe del Departamento de Anestesiología y Asesor, INNSZ



AGRADECIMIENTOS:

**AL INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION POR LA
OPORTUNIDAD BRINDADA.**

**A MI FAMILIA POR SU APOYO INCONDICIONAL DURANTE
ESTOS AÑOS.**

**A MIS MAESTROS Y COMPAÑERAS COLABORADORES
INVALUABLES.**

INDICE

	Pag.
✓ INTRODUCCIÓN.....	1
• Figura No 1 (Fisiopatología de la sépsis).....	3
• Tabla No 1 (Estados en la sépsis).....	4
✓ Historia natural y factores predictivos de sobrevida.....	4
• Tabla No 2 (Factores predictivos de sobrevida).....	6
✓ Alteraciones cardiovasculares en el paciente séptico.....	7
• Figura No 2 (Cambios hemodinámicos en la sépsis).....	8
✓ Investigaciones sobre las alteraciones cardiovasculares.....	11
✓ Teorías sobre le mecanismo de la disfunción miocárdica.....	13
• Tabla No 3 (Mediadores potenciales en la depresión.....	15
• Figura 3 (Porcentaje de depresión del VI y endotoxemia).....	17
✓ Cuidados perioperatorios del paciente con sépsis.....	24
✓ Tratamiento de la inestabilidad hemodinámica.....	26
✓ Precarga.....	27
• Aporte de Oxígeno.....	29
• Postcarga.....	30
✓ Agentes vasopresores.....	31
✓ Agentes inotrópicos.....	36
• Tabla No 4.....	37
✓ Estudios Comparativos	39
• Agentes varios.....	40
• Terapia Experimental.....	41
✓ Recomendaciones para el soporte hemodinámico.....	42
• Figura 4 (Algoritmo de tratamiento).....	44
✓ Anestésicos en el paciente con sépsis.....	45
• Tabla 5 (Modificaciones cardiovasculares de los halogenados)....	47
• Aplicación de anestésicos en modelos animales sépticos.....	51
✓ CONCLUSION.....	54
✓ BIBLIOGRAFIA.....	56

ALTERACIONES CARDIOVASCULARES EN EL PACIENTE CON SEPSIS: IMPLICACIONES ANESTESICAS.

Introducción: La sépsis definida como la respuesta inflamatoria sistémica a una infección es considerada una entidad progresiva con diferentes manifestaciones clínicas para cada uno de sus estadios¹. Esta se inicia con la invasión de un agente infeccioso al torrente sanguíneo mediando la liberación de productos exógenos (toxinas) y endógenos (catecolaminas, citoquinas, radicales libres y caspasas) que desencadenan el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). Simultáneamente, una reacción antiinflamatoria se establece, con el fin de atenuar ó disminuir la síntesis de mediadores proinflamatorios. Cuando no es posible controlarla, se progresa hacia las manifestaciones iniciales de la sépsis como taquicardia, taquipnea, alteraciones en la temperatura y leucocitosis. Posteriormente, aparecerán alteraciones hemodinámicas y la falla multiorgánica resultado de la disfunción celular de sistemas como el cardiovascular, renal, pulmonar, hepático, SNC pudiendo finalizar en ocasiones con la muerte^{1,2}. (Figura 1.)

A nivel celular la disfunción obedece a causas multifactoriales: la isquemia; la alteración metabólica mediada por factores de inflamación y radicales libres; la activación de las caspasas que inducen a la apoptosis y muerte celular llevan irremediablemente a la disfunción orgánica a pesar de erradicarse el foco de infección.

En 1991 el Colegio Americano de tórax y la sociedad de medicina crítica definió los diferentes estadios de sépsis² (Tabla 1). En 1997 Bone y cols.¹ propusieron agregar a éstas definiciones los términos del control antiinflamatorio de la respuesta sistémica (CARS) y el síndrome de respuesta mixta antagónica (SRMA). La interacción entre el SRIS y el CARS daría lugar a una serie de manifestaciones mnemotécnicamente llamadas

CHAOS: C: Compromiso cardiovascular, definido como el estado de choque y predominio del SRIS. H: Homeostásis, definida como el retorno a la salud y un balance entre SRIS y CARS. A: Apoptosis, definida como muerte celular programada, sin predominio del SRIS ó el CARS. O: Disfunción orgánica única ó múltiple con predominio del SRIS. S: Supresión del sistema inmune aumentando la susceptibilidad a la infección con predominio del SRIS.

Sin embargo, estos conceptos aportados por Bone¹ que hasta el momento no han sido ampliamente aceptados, unidos a las diferentes definiciones de los estadios de la sépsis que han servido para procurar acciones terapéuticas oportunas, no han tenido la repercusión esperada sobre la mortalidad global en el paciente con sépsis.

En México se desconoce una estadística precisa sobre la incidencia de la sépsis. En Estados Unidos los informes hablan acerca de 400.000 a 600.000 casos por año; convirtiéndose en la tercera causa de muerte como consecuencia de eventos infecciosos y con un porcentaje en la mortalidad calculado entre un 20% y un 80% dependiendo del estadio en el que se inicia el tratamiento y la condición previa del paciente a la infección³.

4.5

Para el anestesiólogo(a) es de especial interés conocer los trastornos cardiovasculares, como serían las alteraciones del gasto cardíaco (GC), resistencias vasculares sistémicas (RVS), resistencias vasculares pulmonares (RVP), índice cardíaco (IC), fracción de eyección (FE), trabajo ventricular (TV), disfunción sisto-diastólica, trastornos en la precarga y depresión del miocardio, ya que el paciente séptico con frecuencia requiere de procedimientos quirúrgicos como parte del apoyo terapéutico.

Es bien sabido que casi todos los agentes anestésicos en mayor o menor proporción tienen efectos depresores sobre la función del miocardio, tono vascular y distribución del flujo

sanguíneo, incrementando la disfunción ventricular, la hipotensión y los trastornos del metabolismo celular.^{6, 7, 8}

Este trabajo pretende hacer una revisión sobre las alteraciones cardiovasculares y las repercusiones hemodinámicas con relación a la práctica anestésica y presentar algunas recomendaciones fundamentadas en la guía de la Sociedad de Medicina Crítica para el soporte hemodinámico del paciente con sépsis⁶.

Figura 1. Fisiopatología de la sépsis.

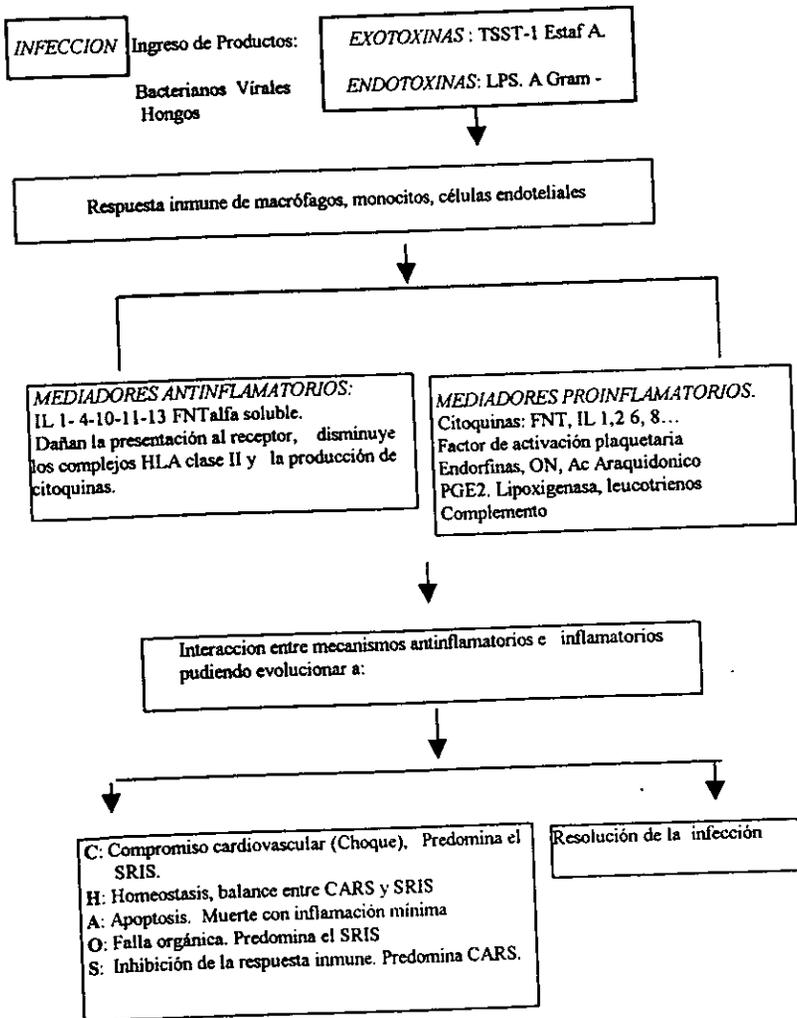


TABLA 1. DEFINICIONES Y ESTADOS EN LA SEPSIS

ESTADO	DEFINICION:
INFECCION	Reacción inflamatoria como respuesta a la presencia de microorganismos en tejidos previamente estériles.
BACTEREMIA	Invasión bacteriana al torrente sanguíneo.
SRIS	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica caracterizada por la presencia de dos ó más de estas condiciones: 1. Temperatura > a 38 °C ó < 36 °C. 2. F.C. > 90 / min. 3. F.R. > 20/min ó PaCo2 < 32 mmHg 4. WBC > 12.000 / mm. ó < 4.000 / mm. ó > 10% de células inmaduras.
SÉPSIS	Respuesta inflamatoria sistémica asociada a infección.
SÉPSIS SEVERA	Sépsis asociada a alteraciones de hipoperfusión (hipotensión, oliguria, acidosis láctica y/ó alteraciones del estado mental).
CHOQUE SEPTICO	Sépsis severa asociada a hipotensión sin respuesta al adecuado reemplazo de líquidos, inotrópicos ó vasopresores.
SDOM	Síndrome de disfunción orgánica múltiple 3 ó más órganos con disfunción.
SÉPSIS HIPOTENSIÓN	+ PAS < 90 mmHg o una reducción de la PAM < 60 mmHg en ausencia de otras causas de hipotensión.
CARS	Una menor respuesta del sistema HLA-DR y habilidad de los Monocitos por producir FNT a ó IL- 6. Reacción antiinflamatoria.
MARS	SRIS + CARS.

Historia natural y factores predictores de sobrevida en la sépsis:

El realizar un diagnóstico de sépsis ó definir el estadio en que se encuentra la enfermedad no es una tarea difícil. Sin embargo, resulta complejo cuando se trata de establecer las características hemodinámicas y metabólicas con valor pronóstico para indicar que tipo de pacientes evolucionarán hacia la mejoría, cual tendrá una mejor respuesta a las diferentes propuestas terapéuticas ó quien finalmente desarrollará a una falla multiorgánica y/o la muerte.

El identificar factores pronósticos de morbi-mortalidad y conocer la historia natural de la sépsis ha sido preocupación de varios autores^{4,9,10,11,12}. Estudios retrospectivos (en su mayoría) y prospectivos han tratado de dilucidar esta pregunta.

Los estudios de Parker y cols.¹⁰ analizando variables hemodinámicas encontraron cierto comportamiento predictivo de sobrevida. De 48 pacientes sobrevivieron 19, si la F.C. inicial era menor a 95/minuto, las RVS eran mayores a 1529 dinas y el IC era menor ó igual a 0.5 L/kg/min durante las primeras 24 horas de iniciarse la sépsis. Esta disminución del índice cardiaco 24 horas posteriores al inicio de la hipotensión, una RVS normal en el mismo lapso y la presencia de una frecuencia cardíaca baja podrían reflejar un evento menos severo a diferencia de un estadio hiperdinámico persistente donde las reservas metabólicas y el consumo de las mismas predispondrían a la falla orgánica. Así mismo, la presencia de una menor fracción de eyección del VI, unida a la dilatación ventricular izquierda, serían de mejor pronóstico, probablemente secundario a una compensación ventricular mediada por el mecanismo de Frank Starling.

Reforzando lo previamente dicho, éste autor describe dos patrones hemodinámicos en un grupo de 54 pacientes con diagnóstico de choque séptico. Los no sobrevivientes presentaron: **Hipotensión refractaria:** Caracterizada por el incremento del volumen diastólico del ventrículo y del índice volumen sistólico con poco ó ningún cambio a nivel de la frecuencia cardíaca ó la fracción de eyección y **La Falla cardíaca progresiva:** Caracterizada por una dilatación ventricular progresiva sin incremento del índice volumen sistólico, frecuencia cardíaca ó fracción de eyección.¹⁰

Los cambios hemodinámicos presentes en el VI no son determinantes de buen pronóstico cuando se estudia el ventrículo derecho. Una dilatación ventricular derecha y una fracción de eyección inferior al 40%, se relacionan con una pobre respuesta a la terapia de

líquidos y un mal pronóstico en la sobrevida.^{10, 13,14,15}

Otros autores han tratado de valorar diferentes aspectos hemodinámicos con la finalidad de establecer factores predictores de sobrevida, sin embargo, la mayoría de éstos estudios tienen una validez reducida por su naturaleza retrospectiva y descriptiva. No obstante requieren de atención en vista de que las condiciones críticas del paciente con sépsis, hacen más difícil el desarrollo de estudios prospectivos ó la obtención de un consentimiento por parte de familiares. (Tabla 2)

Tabla 2. ESTUDIOS: FACTORES PREDICTORES DE SOBREVIDA.

AUTOR	n	SOBREVIVIENTES	NO SOBREVIVIENTES
MM. Parker 1984	20	n.13. > dilatación del VI > VDF-VSF/VI	n.7 Murieron hipotensión refractaria
MM. Parker 1987	54	n.33 > dilatación VI < FE	n.19 Patrón de hipotensión refractaria ó falla de bomba
Dhalnaut J. 1988	23	n.9 La FEVD y el IDFVD fue alta	n.13 FEVD más baja
Schneider A 1988	18	Mejora IVL a los líquidos mortalidad 34%.	La falta de respuesta del IVL a liquido mortalidad 80%.
Vincent J. 1989	56	FEVD < 27.8 +/- 8.6	FEVD 20.9 +/- 6.7 p: 0.02
Redl G. 1993	60	FE > 45% mejor respuesta a líquidos	FE < 45% requieren inotrópicos
Artucio 1989	49	PEP/TEVI = 0.345 < 0.42 mortalidad del 30%	> 0.42 mortalidad 75%.
Sibbald 1991	12	n. 2 PPD-PCP < 5 buen pronóstico	n. 10 PPD-PCP > 5 mal pronostico

VI: Ventrículo izquierdo. VD: ventrículo derecho. VDFVI: Volumen al final de la diástole del VI. VSFVI: Volumen sistólico final del VI. F.C.: Frecuencia cardiaca. IRSV: Índice de resistencia vascular sintética. IC: Índice cardiaco. FE: Fracción de eyección. IDFVD: Índice diastólico final del VD. IVL: Índice Volumen latido. PEP: Periodo de eyección pico TEVI: Tiempo de eyección del VI. PAD: Presión pulmonar diastólica. PCP: Presión en cuña pulmonar.

Rangel -Fraustro y cols.¹¹ Empleando el modelo de Markov, en 2527 pacientes con criterios de SRIS durante 9 meses para describir la historia natural de la sépsis mediante la aplicación de fórmulas de probabilidad de movimiento; definidas como la posibilidad de

un paciente de mejorar, pasar a un estadio más grave, mantenerse en el mismo estadio, morir ó sobrevivir.

Lo interesante del estudio fue encontrar que a mayor numero de días estancia del paciente, éste tenía mayores probabilidades de mejorar ó permanecer en el mismo estadio del ingreso.

La probabilidad de mejorar para los pacientes con diagnóstico de sépsis, sépsis severa y choque séptico fue del 12%, 14%, y 27% respectivamente.

A mayor número de criterios de SRIS, la mortalidad fue mayor. Los pacientes con diagnóstico de choque séptico la mortalidad fué mayor el primer día 7.9% vs. 3.5% para el día 7.

La ventaja de éste modelo radica en la posibilidad de permitir el análisis de acciones terapéuticas y el impacto de estas sobre la historia natural de la enfermedad.

En anestesia no existen estudios que demuestren si la técnica anestésica ó la aplicación de los diferentes fármacos anestésicos podrían tener un impacto sobre la historia natural de la enfermedad.

Alteraciones cardiovasculares en el paciente con sépsis: (Figura 2)

En el paciente con sépsis se describen dos trastornos que contribuyen al estado de choque. Inicialmente hay una alteración de tipo distributiva, con incremento del GC, disminución de las resistencias vasculares sistémicas (RVS), aumento de la permeabilidad de la pared vascular y salida de plasma hacia el espacio intersticial. Clínicamente aparece la hipotensión como consecuencia de la disminución de las RVS, la hipovolemia y la presencia de cortocircuitos que alteran aún más la presión de perfusión tisular y el metabolismo oxidativo celular promoviendo la liberación de mediadores inflamatorios y

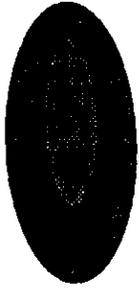
radicales libres que perpetúan la vasodilatación y la fuga de líquido hacia el intersticio³.

9,16,17,18,20

Figura 2. Cambios hemodinámicos en la función cardiovascular en sépsis.

FASE AGUDA: 24 48 h.

FASE DE RECUPERACION: 7-9 días.



VDFVI: 225 ml.
VSFVI: 150 ml.
PAM: 75 mmHg
PVC: 2 mmHg.
GC: 1.25 lt/min.
FC: 150 min.
VS: 75 ml.
RVS: 270 din./sec./cm
FE: $225-150/225 = 33\%$.



VDFVI: 125 .
VSFVI: 50 ml
PAM: 75 mmHg.
PVC: 5 mmHg.
GC: 5.25lt/min.
FC: 70 min.
VS: 75 ml.
RVS: 1067 din.sec.cm-5
FE: $125 - 50/125 = 60\%$

VDFVI: Volumen del VI al final de la diástole. VSFVI: Volumen del VI al final de la sístole. FC: Frecuencia cardíaca. PAM: Presión arterial media. PVC: Presión venosa central. GC: Gasto cardíaco VL: Volumen latido. RVS: Resistencias vasculares sistémicas. FE: Fracción de eyección.

La activación de las caspasas y proteínas de choque pueden conducir a la apoptosis celular y es en ésta fase que cerca del 50% de los pacientes que mueren lo hacen por falla múltiorgánica. Un segundo trastorno es la disfunción del miocardio, ésta aparece 24 a 48 horas de iniciado el evento, manifestado por una disminución en la fracción de eyección en un 30% aproximadamente, sin incremento en la presión diastólica final como resultado de la dilatación biventricular. Esta dilatación surge como respuesta compensatoria a la depresión del miocardio, permitiendo al ventrículo izquierdo incrementar su volumen diastólico y el GC mediante la precarga (mecanismo de Frank-Starling). Como el desempeño ventricular es dependiente de los incrementos de la precarga; si la hipovolemia

no se corrige disminuye el VDFVI y la fuerza de contracción de la fibra secundario a una menor elongación, cayendo aún más la FE. Estas modificaciones son reversibles en un lapso de 7 a 10 días si el paciente sobrevive ^{3,9,10,16,17,18,20}

Una forma de valorar la función del VI es relacionando la PCP con el índice de trabajo del VI. Una desviación de la curva hacia abajo y a la derecha será indicativo de una depresión del miocardio.

Los cambios referidos en el ventrículo izquierdo, de igual forma suceden en el ventrículo derecho, en tal caso el pronóstico no es sombrío al incrementarse la mortalidad ^{13,14,20,21}

Hemodinamicamente el paciente con sépsis se comporta en el 90% de los casos de forma hiperdinámica; incrementando la frecuencia cardíaca (FC), el gasto cardíaco (GC), el aporte de oxígeno (DO₂) y el consumo de oxígeno (VO₂); el volumen latido permanece normal, la RVS cae conforme progresa la enfermedad y los mecanismos de vaso-regulación poco a poco se pierden, alterando aún más la presión de perfusión en órganos de la economía e incrementando la hipoxia tisular y la acidosis metabólica.

En el paciente con inadecuada reposición de líquidos, el choque séptico puede presentarse como un estado hipodinámico con bajo gasto cardíaco (10%) y su pronóstico es sombrío. ^{9,17,19,20,21}

Existe una relación entre sépsis e hipertensión pulmonar (HTP), lo cual explica la disminución del la FEVD secundaria al incremento de las resistencias vasculares pulmonares que deprimen al VD. ²²

Conforme progresa la depresión del miocardio y caen las RVS, el aporte de O₂ disminuye, la diferencia arterio venosa se amplía y aparece la acidosis láctica agravada por un trastorno de extracción celular y la presencia de cortocircuitos arterio venoso a nivel local. ^{5, 20}

Siegel, Friedman y cols.^{23,24} trataron de predecir la magnitud de la respuesta fisiológica y metabólica y el curso desencadenado por el proceso séptico. Así, por medio de un circulograma definieron 4 estadios fisiopatológicos: Referencia, (R) A, B, C y D.

Cada uno de ellos, reflejo del espectro de severidad, tendencia de evolución y conducta terapéutica en el paciente con sépsis.

La secuencia presentada se definió en estadios:

Estado A: Respuesta normal al estrés con un incremento del IC, F.C. y consumo de O₂ sin evidenciar alteraciones metabólicas. Catalogado como un proceso séptico compensado por un incremento del flujo sanguíneo periférico y la actividad dinámica cardiaca, sin evidencia de alteraciones metabólicas ó de depresión cardiovascular.

Estado B: Demarca el deterioro del estado séptico hiperdinámico, manifestado por un desequilibrio entre las necesidades periféricas y la compensación cardiovascular. Baja la extracción de oxígeno a nivel periférico secundaria a la aparición de puentes arterio venosos y trastornos metabólicos celulares. La diferencia arterio venosa se amplía y el IC se incrementa. Las RVS cada vez son menores y desde el punto de vista ácido - base aparece la acidosis metabólica.

Estado C: Al progresar el daño celular, la disfunción del miocardio y la caída de las RVS se incrementa la alteración en la extracción de oxígeno, sin lograr compensar la deuda metabólica periférica; la consecuencia es una profunda acidosis metabólica y una mayor diferencia A-V.

Clinicamente hay hipotensión, baja el gasto cardiaco y disminuye la FE. En éste estadio la muerte puede sobrevenir en 36 a 48 h.

Estado D. Choque cardiogénico. El patrón se caracteriza por una falla del miocardio más que una disfunción periférica. El GC es bajo, como resultado de una alteración de la

contractilidad (tm y td prolongado, FE reducida y bajo IC). La diferencia arterio venosa se hace más amplia y a nivel pulmonar se incrementa el volumen sanguíneo secundario a una menor FE del VI en un 60%.

Como pudo definir Siegel, el paciente con sépsis se comporta de manera dinámica movilizand o una serie de respuestas fisiológicas y metabólicas acordes a la severidad del proceso. Relacionando esta gama de variables hemodinámicas, es posible establecer el momento clínico del paciente, para adoptar medidas terapéuticas apropiadas tanto en el manejo de líquidos, como de inotrópicos y en el caso de la anestesia, utilizar medicamentos menos deletéreos según el patrón fisiopatológico predominante.

Investigaciones sobre las alteraciones cardiovasculares en el paciente séptico:

Uno de los primeros investigadores que describió la existencia de un factor depresor del miocardio (FDM) fue Allan M. Lefer en 1970⁸, aislando una sustancia sérica, en gatos sometidos a choque hemorrágico. En ese mismo año, éste autor trata de establecer las condiciones y sitio de producción del FDM induciendo un estado isquémico a nivel del páncreas al ocluir la circulación esplácnica en perros y gatos: el resultado final fué el aislamiento de un péptido a nivel del lecho esplácnico, mediante un ultrafiltrado.

Para comprobar la capacidad de depresión, el ultrafiltrado se puso en contacto con fibras del miocardio de embriones de ratas, demostrando una disminución en la velocidad del acortamiento de la fibra. Esta sustancia presentó características moleculares similares al FDM encontrado en gatos en estado de choque hemorrágico, descrito previamente como un péptido liberado del intestino isquémico con un peso molecular entre 800 y 1000 daltons. Esta sustancia difería de otro tipo de agentes liberados durante la sépsis como endotoxinas, angiotensina II, bradikininas y vasopresina.

La conclusión final de Lefler fué catalogar al páncreas isquémico como probable lugar de producción del FDM; liberado en respuesta a la activación del sistema Kalicreina y Proteasas lisosomales del páncreas. La sobrevivida de los animales estuvo en relación inversa a la concentración del FDM, cuyo pico máximo se presentó a las 2 horas del inicio de la isquemia.

En 1984 M.M. Parker¹⁶ en su afán de definir las alteraciones cardiovasculares del paciente con sépsis y su causa, demostró en 20 pacientes con diagnóstico de choque séptico lo siguiente: Todos los pacientes tenían un índice cardiaco (IC) normal ó alto, 10 pacientes cursaron con depresión del miocardio definido como una fracción de eyección (FE) menor ó igual al 40%, 7 de los 20 pacientes murieron. El patrón característico de los sobrevivientes fue el de una menor dilatación ventricular y un menor descenso en la FE. El IC y el volumen latido se mantuvieron en valores más altos que en el grupo de los sobrevivientes. Los sobrevivientes mostraron una mayor dilatación ventricular con incremento del volumen del ventrículo izquierdo al final de la diástole (VDFVI) y el volumen del VI al final de la sístole (VSFVI). La FE se mantuvo más baja (0.32 ± 0.04) respecto al grupo de los no sobrevivientes. El volumen latido e IC permanecieron normales a pesar de la alteración de la contractilidad del miocardio.

Para MM Parker éste comportamiento paradójico de la FE no tuvo explicación. Sin embargo, en los pacientes no sobrevivientes llamó la atención la presencia de menores resistencias vasculares, llevándola a pensar en la vasodilatación como un posible mecanismo que podría haber facilitado la pérdida de líquido al tercer espacio, ocasionando edema a nivel de la fibra miocárdica.

En 1989 Joseph M Reilly y cols.²⁵ confirmó lo expresado por la Dra. Parker acerca de la dilatación ventricular asociada a la depresión y su relación con la presencia de un FDM.

Aplicando un modelo animal in vitro, utilizaron fibras miocárdicas de embriones de rata, exponiéndolas a sueros de pacientes sépticos (n 34), encontrando en 14 de ellos un FDM capaz de inhibir el acortamiento de la fibra entre un rango de un 20% al 62%. La FE del ventrículo izquierdo (VI) fue menor en un 28% vrs 39% y los cambios de dilatación del VI fueron 162 vrs 118 ml/m². La depresión miocárdica in vitro se correlacionó con la menor FE in vivo. $p < 0.01$.

Aunque los primeros trabajos sobre el factor de depresión miocárdica fueron realizados en animales en estado de choque hemorrágico, estos sirvieron como modelo inicial para el estudio de un factor igualmente implicado en las alteraciones hemodinámicas que acompañaban al paciente séptico. Se desconocen aún muchos aspectos sobre el mecanismo fisiopatológico de la lesión o disfunción de la fibra como los factores implicados en las alteraciones hemodinámicas.

Hasta la fecha se han postulado 2 mecanismos: 1. La teoría del bajo flujo coronario y el incremento del ácido láctico con la consecuente isquemia. 2. La presencia de factores con actividad depresora del miocardio (FDM)¹⁸.

Teorías sobre el mecanismo de la disfunción miocárdica.

Isquemia global y alteraciones microvasculares:^{18,19,26} En la fase hiperdinámica del choque séptico el incremento de la FC y la hipotensión son los mecanismos responsables de mantener una menor presión de perfusión y una mayor demanda de oxígeno a nivel de las coronarias. Esto llevó a pensar en la isquemia, como el evento desencadenante de la depresión a nivel del miocardio. Cunnion y cols.²⁶ trataron de demostrar en seres humanos con choque séptico si existía una reducción en el flujo coronario. Aplicando catéteres en el seno coronario de 7 pacientes sépticos, midieron el flujo sanguíneo por termodilución y las alteraciones metabólicas secundarias a la hipoperfusión. Cuatro de

ellos desarrollaron depresión del miocardio. Sin embargo, el flujo coronario de estos pacientes fué mayor ó similar al grupo control; ninguno incrementó los niveles de lactato y la capacidad de extracción de oxígeno se redujo.

Estos hallazgos descartarían inicialmente a la isquemia como causa de la depresión. No obstante, las actuales investigaciones no excluye la posibilidad de un mecanismo microvascular que predisponga a la isquemia ó a las alteraciones del flujo por agregación plaquetaria, edema intersticial, producción de radicales libres y liberación de sustancias cardioactivas del endotelio^{18, 27,28}.

En el afán de confirmar la teoría de la isquemia como posible causa de la depresión, varios autores han querido evaluar la capacidad diagnóstica de la troponina y sus subunidades T e I. La primera es posible encontrarla en un lapso de 3.5 horas después de la isquemia, permaneciendo elevada por un tiempo de 130 horas. Ambas pruebas son altamente sensibles (96-100%) y específicas (93-98%) en el diagnóstico de lesión miocárdica menor, a pesar de que parámetros bioquímicos convencionales como una ecocardiografía transesofágica ó un electrocardiograma reporten lo contrario.

Spies C. y cols.²⁹ en un estudio prospectivo realizado en 26 pacientes postquirúrgicos con diagnóstico de sépsis 5 días después del procedimiento, midieron la concentración de la Troponina T (TT) 24 horas de iniciada la sépsis para establecer la importancia de ser un marcador temprano de sépsis y daño del miocárdico. El 69% de los pacientes presentaron niveles séricos altos de TT muriendo 16 de ellos. Hemodinámicamente tuvieron mayores requerimientos de noradrenalina y falla multiorgánica.

Turner y cols.³⁰ en un estudio prospectivo de características similares al descrito previamente encontraron incrementos de la Troponina I (TI) al segundo y tercer día del diagnóstico de sépsis. La sobrevivencia de los pacientes, fué inversamente proporcional a la

concentración de la TI. La disminución del índice de trabajo ventricular se deterioró conforme incrementó la troponina, recuperándose posteriormente en la medida que disminuyeron los niveles de la TI.

Además del posible mecanismo isquémico que explique la disfunción de la fibra miocárdica, estudios en ratones han demostrado cambios en el contenido del colágeno y edema en las fibras y mitocondrias 7 horas posteriores a la administración de endotoxinas. Estos cambios podrían contribuir a la disfunción sistó-diastólica, del paciente con sépsis.³¹

Factores de depresión miocárdica: En 1970 Allan M L.⁸ fue uno de los primeros investigadores que describió en gatos y perros en estado de choque hipovolémico, la existencia de una sustancia capaz de disminuir el acortamiento de la fibra miocárdica. Esta misma depresión sería confirmada por otros investigadores que estudiaron pacientes sépticos y cuyo suero entró en contacto con fibras del miocardio de ratones²⁵.

Con el advenimiento de la hemofiltración, estudios sobre la función del VI en perros sometidos a una infusión de E. Coli, demostraron la presencia de una sustancia circulante menor de 30000 daltons, responsable de disminuir la contracción del VI. dicha disfunción mejoró después de la hemofiltración.

Actualmente se han identificado una serie de factores en el paciente con sépsis con la capacidad de ejercer un efecto depresor sobre la fibra del miocardio, así como vasodilatación^{18,19} (Tabla 3.)

Tabla 3. Mediadores potenciales de depresión miocárdica en sépsis.

- * Componentes bacterianos: Endotoxinas y exotoxinas.
- * Citoquinas: FNT alfa, IL 1, 6 y óxido nítrico.
- * Factor activador plaquetario.
- * Derivados de Ac. Araquidónico: Leucotrienos, PG, Bradikininas,
- * Péptido intestinal vasoactivo.
- * Complemento. C5 y factores endoteliales.

Endotoxinas: La porción tóxica de las bacterias se encuentra en la superficie celular. Químicamente ha sido definido como un lipopolisacárido (LPS) el cual contiene un Ag. O con capacidad de estimular la producción de anticuerpos (Ac) y una porción tóxica llamada Lípido A. Una característica importante del Ag. O es su gran variabilidad estructural, limitando así, la aplicación de Ac monoclonales con fines terapéuticos.

Las endotoxinas no constituyen el mediador universal para el desarrollo de alteraciones hemodinámicas en el choque séptico; sin embargo, la infusión de éstas en animales, desencadena una respuesta hemodinámica similar a la observada en el ser humano: Hipotensión, taquicardia, acidosis láctica, disminución de las RVS, dilatación ventricular, depresión de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) e incremento del volumen diastólico y sistólico ventricular. Este perfil hemodinámico se presenta entre 3-5 horas de iniciada la infusión, sugiriendo una relación con el incremento de citoquinas, más allá de una acción directa de las endotoxinas.^{18, 32}

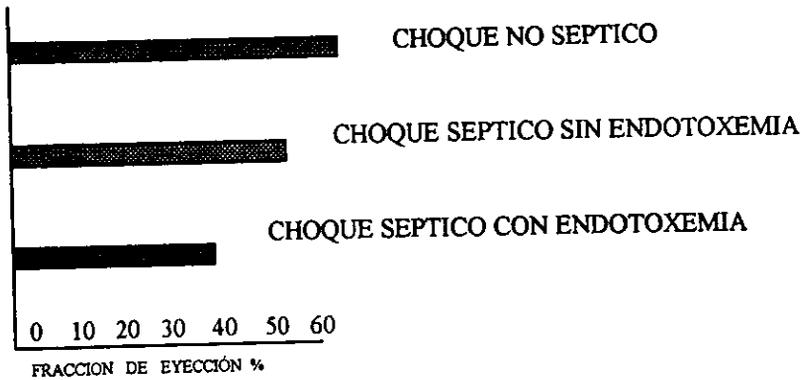
Robert L. Danner,³³ evaluando la importancia clínica de la endotoxemia, encontró una asociación entre la presencia de ésta y una disminución de la fracción de eyección del VI (Figura 3). El 43% de los pacientes con choque séptico presentaron endotoxemia, correlacionándose con una mayor depresión de la FE e incremento en la mortalidad de un 39%. En el grupo con diagnóstico de choque séptico sin endotoxemia, la mortalidad fue del 7% ($p < 0.01$). Sin embargo, la disfunción del miocardio estuvo presente aún en ausencia de endotoxinas, reforzando el concepto de ser tan solo un paso en la cascada de eventos que conducen a la disfunción y no la causa misma.

Granton y cols.³⁴ encontraron como al remover del plasma los leucocitos activados, pudieron prevenir no solo la depresión sino los cambios morfológicos de las fibras

miocárdicas incluyéndolos como parte importante de la cascada iniciada por las endotoxinas.

El tamaño del inoculo parecería ser otro factor importante. Estudios en perros han demostrado una depresión miocárdica acorde al inoculo, manifestada por el aplanamiento de las curvas de Frank-Starling, Volumen - Presión y una progresiva disminución de la función sistólica y de la FE ventricular³³.

Figura 3. Porcentaje de depresión de la fracción de eyección del Ventrículo izquierdo y la presencia ó no de endotoxemia.



El tipo de bacterias parece no relacionarse con la depresión miocárdica y la mortalidad a pesar del mismo tamaño de inoculo. La inducción de un proceso séptico con bacterias viables se comporta de manera más letal que con las no viables. No obstante, parecería no existir diferencias entre bacterias gram positivas (10% LPS) y gram negativas, sugiriendo una vía común para el desarrollo de la alteración miocárdica.^{18, 9, 17.}

El mecanismo por el cual los LPS inducen alteraciones hemodinámicas son motivo de

investigación. Estudios in vitro demuestran que aplicando LPS por 4 - 6 horas sobre miocitos de ratas, se movilizan mediadores intracelulares como la proteína C quinasa (CPK); ésta activa la síntesis de óxido nítrico sintasa inducible (NOSi) e incrementa los niveles de óxido nítrico (ON), cuyo efecto vasodilatador e inotrópico negativo sobre la fibra miocárdica es mediado por la vía del GMPc.^{34, 35,36}

Estudios en gatos proponen otro mediador de depresión miocárdica. La expresión del RNAm del FNT alfa en células del endotelio, músculo liso y miocitos estimula la síntesis de FNT. Utilizando Ac anti FNT alfa puede prevenirse la depresión producida por la expresión del RNA m del FNT alfa³⁷

Citoquinas: Son proteínas sintetizadas en respuesta a eventos infecciosos ó inflamatorios, cuyo fin es promover la defensa del huésped. La producción es mediada por genes de transcripción, identificándose un factor de transcripción nuclear (NF-kB) responsable de controlar la cascada de las citoquinas. Este factor es estimulado por endotoxinas, exotoxinas, FNT alfa e IL 1 beta. La inhibición de éste se ha propuesto como una forma de limitar la cascada de la inflamación.³⁸

En el paciente con sépsis se han identificado cuatro citoquinas de respuesta inflamatoria (el FNT alfa y las IL 1Beta, IL 6 e IL 8) clasificadas como proteínas de respuesta temprana: el FNT alfa y la IL1B, ambas responsables de los trastornos hemodinámicos y cardiovasculares tempranos y las proteínas de respuesta tardía, como la IL 6 - IL 8, encargadas de la producción de Prostaglandinas (PGE2), Leucotrienos, Cicloxigenasa-2 (COX2) y Óxido nítrico (ON).

Del grupo de las citoquinas, las de mayor implicación en la depresión del miocardio son: La IL1beta y el FNT, al activar la producción de ON.^{39, 40} a través de la NOSi y disminuir los niveles del AMPc y la respuesta beta adrenergica.³⁹

Factor de necrosis tumoral: Polipéptido con PM de 17 kDa. producido por diferentes grupos celulares, en particular mononucleares. La síntesis del FNT requiere de un estímulo inicial mediado por endotoxinas, exotoxinas y/o componentes de la pared celular alcanzando una concentración pico entre 60 a 90 minutos y una vida media de 15 a 20 minutos.

El papel más importante del FNT es coordinar la cascada de las citoquinas. In vitro ha demostrado ser un potente inductor de IL 1B, IL6 e IL8 y su inhibición limita la síntesis de éstas³⁸.

Este mediador inicial de la respuesta inflamatoria tiene una doble acción: A nivel local se encarga de la remoción de tejidos y microorganismos extraños y a nivel sistémico produce efectos que van desde la simple hipotensión y depresión variable del miocardio (10 ng/ml), estado de choque (100 ng/kg) y finalmente la muerte por hipotensión refractaria cuando las concentraciones alcanzan valores superiores a los 300 ng/kg.⁴⁰ Estas alteraciones hemodinámicas, demostradas tanto en humanos y en animales pueden aparecer a la hora de iniciada la infusión del FNT alfa, persistiendo dichos cambios por 7 a 10 días. De esta manera, la sobrevida del paciente parece estar relacionada con la concentración y persistencia del FNT alfa.³⁸

El FNT ejerce su efecto depresor mediante la activación de la ONSi. Estudios en hámsters han demostrado un efecto inotrópico negativo del FNT alfa, limitado por la inhibición de la ONSi. Así mismo, el FNT puede actuar independientemente de la vía del ON, al disminuir el calcio intracelular.^{18, 39, 40}

Interleukina 1: Existen dos proteínas relacionadas IL1alfa e IL1beta. Ambas moléculas activan el mismo receptor. Su liberación se produce principalmente a partir de polimorfonucleares y mononucleares. Ambas formas pueden simular las actividades del

FNT alfa; incluyendo la activación del mismo y síntesis de IL6 y 8. En el paciente con sépsis se identifica principalmente la forma IL1beta, cuya concentración y persistencia se correlaciona con la sobrevida del paciente. La infusión de IL1beta induce síntomas similares a los producidos con la infusión del FNT alfa: Hay alteraciones hemodinámicas, artralgias, cefalea, malestar general, neutrofilia y finalmente choque y muerte.^{38, 41}

Interleukina 6: Glicoproteína con un peso molecular (PM) de 21 kDa producida por monocitos, linfocitos y fibroblastos cuando son estimulados por LPS ó exotoxinas. Entre sus funciones figura la activación de linfocitos T y B, inducción de proteínas de fase aguda en el hígado y modulación de la hematopoyesis. Lau infusión en animales no origina alteraciones que se ven cuando se aplica FNT ó IL1beta; no obstante, es la citoquina que mejor se correlaciona con la severidad del proceso y con la sobrevida del paciente de acuerdo a su concentración.³⁸

Oxido Nítrico: (ON) Conocido como factor de relajación del endotelio (FRED). Fue identificado por Furchgott y Zawadzki en 1980.⁴²

Es un Gas incoloro, altamente liposoluble y con una vida media en solución dependiente de su concentración, fluctuando entre 0.1 a 10 segundos.

El ON es sintetizado por la enzima oxido nítrico sintasa (ONS) a partir del aminoácido esencial L-arginina que además elabora la L-citrulina.

Existen 3 isoformas de la enzima ONS: Dos de ellas llamadas "constitutivas" por tener expresión normal en tejidos y la tercera llamada "inducible" porque su expresión depende de la inducción enzimática.

Las dos isoformas "constitutivas" se aislaron en tejidos de donde derivan su nombre: oxido nítrico sintasa neuronal, (ONSn) y la oxido nítrico sintasa endotelial (ONSe), ésta última presente en el endotelio de vasos coronarios y endocardio. Sus efectos incluyen:

- Vasodilatación metabólica coronaria.
- Vasodilatación coronaria mediada por adenosina
- Contracción cardíaca.
- Cronotropismo
- Mediar la trombosis y la adhesión plaquetaria.

La forma "inducible" (ONSi) se obtiene a partir de eventos infecciosos ó inflamatorios logrando alcanzar altas concentraciones (nanomoles) y producir efectos adversos como la depresión del miocardio, vasodilatación, hipotensión, lisis bacteriana, etc.

Su elaboración no es dependiente de calmodulina ni de la concentración del calcio intracelular a diferencia de las isoformas constitutivas.

Durante la sépsis las Citoquinas IL 1beta, IL2, IL6, FNTalfa, LPS e interferón inducen la producción de ON activando la forma enzimática ONSi, en células del endotelio, endocardio, miocitos, macrófagos y células de respuesta inmune¹³. Dos acuatro horas se necesitan para la síntesis, permaneciendo en el torrente sanguíneo por varios días hasta ser neutralizadas por citoquinas anti-inflamatorias como IL4, IL8 e IL10.

En el paciente séptico el ON parece ser uno de los responsables para producir vasodilatación arterial, hipotensión y el incremento de la permeabilidad vascular. Su papel en la disfunción del miocardio es menos clara.¹⁸ El efecto depresor parece mediar por el incremento del GMPC intracelular, induciendo una menor respuesta de los miofilamentos al disminuir el calcio intracelular y el AMPc, limitando así la respuesta beta adrenérgica. Un tercer mecanismo propuesto sería la apoptosis^{18, 42, 43, 44}

Una vez conocido el mecanismo de síntesis del ON sería fácil pensar que al inhibir la ONSi se limitaría la producción y por lo tanto sus efectos adversos. Pero la inhibición de

esta molécula implica la pérdida de los efectos antivirales y antimicrobianos. En el corazón la promoción de la dilatación ventricular que busca optimar el mecanismo de Frank Starling, el incremento del flujo coronario y la inhibición de los efectos de la estimulación beta adrenérgica. A nivel mitocondrial inhabilita enzimas comprometidas en la cadena respiratoria encargadas de disminuir el consumo de oxígeno por el miocardio e impedir la combinación de radicales libres superóxido para formar el peroxinitrito el cual causa daño celular.

De ésta forma neutralizar una molécula con múltiples efectos sin poder ser selectivo en las funciones a inhibir, constituiría una acción de mayor riesgo que beneficio.¹⁸

Existen varios mecanismos para inhibir la síntesis ó actividad del ON:^{43,44}

- Los glucocorticoides inhiben la inducción de la ONSi. La aplicación de ellos en el paciente séptico no ha demostrado mejorar la sobrevida.
- La activación del sistema antiinflamatorio mediado por Ac monoclonales contra FNT alfa, IL1 e interferón no ha demostrado resultados concluyentes.
- Al utilizar análogos de L arginina, se reduce la biodisponibilidad de sustrato para la síntesis de ONS. Petros y col.³² demostraron como al aplicar (L-NMMA y L-NAME) se disminuyó el efecto hipotensor y de dilatación vascular, más no se modificó la mortalidad. Cuando se inhibe la L-arginina es posible revertir el efecto depresor del miocardio de la ONSi: mejorando la presión de perfusión tisular, la respuesta a catecolaminas exógenas y el GC. Desafortunadamente, aparecen efectos adversos como alteración en la agregación plaquetaria e hipertensión pulmonar secundaria al incremento de la resistencia vascular pulmonar.
- El azul de metileno tiene la capacidad de inhibir la enzima guanil ciclasa.

En el estudio de Jean Charles P. y cols⁸⁹. administraron 2 mg/kg de peso de una infusión de azul de metileno durante 15 minutos correlacionándose con el incremento en la PAM, RVS, ITVI y sin modificar la PCP, FC, IC ni metabolismo celular.

Brady y cols.⁴⁴ describieron como el azul de metileno podía revertir el efecto depresor miocárdico de las endotoxinas aplicadas en miocitos de ratas. El factor limitante para la aplicación rutinaria de esta sustancia, radica en los efectos tóxicos sobre el miocito, secundarios a una sobrecarga de calcio y la metahemoglobinemia.

Factor Activador de Plaquetas (FAP): Producido por diferentes tipos de células incluyendo las del endotelio y los macrófagos cuando se exponen a endotoxinas. En diferentes modelos animales con sépsis se ha demostrado un efecto inotrópico negativo y el antagonismo de receptores del FAP ha demostrado inhibir algunos de estos efectos hemodinámicos.

Ciclooxigenasa y prostaglandinas: Las prostaglandinas son producidas por la ciclooxigenasa (COX), la cual tiene dos isoformas la COX1, forma constitutiva y la COX2, forma inducible, estimulada por endotoxinas y otros mediadores de la inflamación.

La inhibición de la COX mediante la acción de agentes antiinflamatorios no esteroideos han demostrado beneficio en algunos modelos animales en estado de choque séptico. Los estudios en modelos porcinos como manera de revertir la depresión del miocardio han fallado. Un estudio aleatorio doble ciego realizado en humanos con ibuprofen no demostró ninguna reducción en la incidencia de choque séptico ni mejoría en la supervivencia¹⁹.

Factores derivados del Endotelio: Existen factores cardioactivos como el ON y las endotelinas liberados de células del endotelio que contribuyen a una regulación paracrina de la función del miocardio. Recientemente se ha detectado una sustancia liberada por el endotelio hipóxico capaz de inhibir la unión entre la actina y la miosina de la fibra del

miocardio¹⁹.

Cuidados perioperatorios del paciente con sépsis:

Monitorización: La monitorización es considerada un elemento básico en todo paciente con diagnóstico de sépsis, incluso previa a la cirugía, cuando el objetivo es asegurar un adecuado aporte de líquidos, restaurar las alteraciones hemodinámicas y los trastornos en el metabolismo aeróbico del paciente. Sin embargo, la utilidad de medir parámetros como tensión arterial (TA), temperatura, gasto urinario, electrolitos séricos, gases arteriales, pruebas de coagulación, lactato serico, ECG y F.C. no siempre son suficientes en el seguimiento del paciente séptico.

La disfunción biventricular producida por la alteración en la contractilidad de la fibra miocárdica y una menor distensibilidad cardiaca, la desviación de la curva de Frank Starling a la derecha y hacia abajo asociada al trastorno de metabolismo aeróbico requieren de instrumentos más especializados.

Por mucho tiempo la monitorización invasiva con el catéter de flotación pulmonar se ha convertido en una práctica rutinaria, permitiendo obtener parámetros hemodinámicos y condiciones del aporte-consumo de oxígeno tisular. Sin embargo, cuando se desea monitorizar la precarga, postcarga y contractilidad sus resultados ofrecen cierta clase de limitaciones.

La medición del volumen a través de la presión en cuña de la arteria pulmonar (PAOP) como medida indirecta de la presión diastólica final del VI puede ser modificada en algunos casos por la ventilación mecánica, SIRPA, asma, la estenosis mitral, la incompetencia aórtica y los cambios en la distensibilidad del VI como el taponamiento cardiaco ó el neumotorax. Esta condición ha impulsado a la aplicación trasoperatoria de otros métodos más sofisticados como la ecografía transesofagica (ETE) que permite medir

el volumen al final de la diástole del VI y otros menos, como el registro de la presión arterial sistólica invasiva que proporcionan el "delta down y el delta up" (medidas indirectas de precarga durante la ventilación mecánica)^{45,46,47,50,51}.

Benoit Tavernier y cols.⁴⁷ en un empeño de definir cual sería el método invasivo más sensible para monitorizar el adecuado reemplazo de líquidos en pacientes con sépsis, plantea un estudio prospectivo comparando la sensibilidad proporcionada por la medición de la PAOP, el IDfVI medido por ETE y parámetros de presión sistólica (delta down, delta up) encontrando como la medición de la presión sistólica y en especial el delta down, constituían indicadores de mayor sensibilidad para valorar modificaciones del gasto cardíaco secundario al reemplazo de líquidos.

Esta nueva propuesta de monitorización requiere de un buen número de estudios prospectivos que validen su eficacia y demuestren que tipo de limitaciones tiene en el paciente crítico. Cuando monitorizamos la postcarga definida como las fuerzas externas que se oponen a la eyección ventricular (impedancia) en la interpretación de esta variable debemos saber que no constituye el reflejo fiel a los cambios de la postcarga y por lo tanto no garantiza que un paciente responda adecuadamente a los vasodilatadores, como sería el caso del paciente con bajo gasto, hipovolemia no detectada e incremento de las RVS.⁴⁶ Para monitorizar la contractilidad, definida en términos de velocidad y grado de acortamiento de la fibra miocárdica se requiere independizar las variables de precarga y postcarga. Durante el trasoperatorio la forma más exacta es por ETE, midiendo la FE y el VDFVI. Una baja FE ó un incremento del VDFVI implica una alteración en la contractilidad. Cuando no se dispone de este medio, la contractilidad puede estimarse por un incremento en el GC secundario al incremento de la precarga. (curva de función ventricular)⁴⁶

Aunque la aplicación rutinaria del catéter de flotación pulmonar en los últimos años ha empezado a ser motivo de controversia puesto que no ha podido demostrar un mejor pronóstico de supervivencia.^{47,48} debemos considerar que todo paciente séptico inestable candidato a cirugía, debe contar con la monitorización adecuada de los factores determinantes del GC y el aporte-consumo de oxígeno. El "gold standar" de esta monitorización continúa siendo el catéter de flotación pulmonar, complementado por indicadores de perfusión global: PAM, GU, llenado capilar, alteración del SNC, temperatura de la piel, tendencia del lactato sérico, SVO₂ y marcadores de perfusión regional: IAM, alteraciones del SNC, función hepática, renal y mediciones de perfusión regional de la circulación esplácnica (SO₂ hepática, tonometría gástrica).

La aplicación rutinaria del catéter de flotación pulmonar ó del ETE estará sujeta a las condiciones hemodinámicas del paciente, tecnología disponible y a la experiencia del anestesiólogo encargado.

Tratamiento de la inestabilidad hemodinámica: Siegel²³ describió la rápida transición de un estadio A (respuesta al estrés) a uno D (falla del miocardio) demostrando la vulnerabilidad del paciente con sépsis, por lo que enfatizó en el reconocimiento oportuno y precoz de estos estadios y la pronta aplicación de inotrópicos y vasopresores. Una vez el paciente ingresa a la fase D la respuesta del VD y VS del VI por reposición del volumen y a los medicamentos no resulta en el incremento del IC como es de esperarse en fases B ó C.

En marzo de 1999 La American College of Critical Care Medicine of the Society of Critical Care Medicine proponen una guía para el soporte hemodinámico del paciente con sépsis⁶. La presencia del estado de choque de tipo distributivo, la disfunción del miocardio, el incremento de cortocircuitos de gasto normal ó alto y la respuesta

inflamatoria sistémica mediada por citoquinas y radicales libres que perturban el metabolismo celular, conducen a la inadecuada utilización de oxígeno y otros nutrientes haciendo necesario el manejo integral de todo paciente con diagnóstico de sépsis.

Precarga: El paciente séptico presenta múltiples factores que intervienen en la disminución del volumen intravascular y la escasa respuesta a la terapia de líquidos:

^{49,50,51} El aumento de la capacitancia venosa por acción del ON, la pobre respuesta ventricular representada por un bajo índice trabajo latido, al aporte hídrico y reflejo de la depresión miocárdica; el incremento de la permeabilidad vascular, mediado por una disminución de la presión oncótica, y por el FNT alfa, el cual aumenta la capacidad de filtración de la membrana celular al Na^+ ; la intensificación de pérdidas insensibles asociado a una reducida ingesta de líquidos y la poliuria secundaria a una alteración en la capacidad de concentrar la orina constituyen algunas de las razones.

La meta de restaurar la presión de perfusión tisular y normalizar el metabolismo oxidativo es posible alcanzarlo a través de la reposición del volumen. El incremento del GC y el aporte de oxígeno se realiza con la optimización de la concentración arterial de oxígeno (Hb) y volumen intravascular.

Ambas acciones terapéutica se inician con la infusión de bolos predeterminados y titulando resultados clínicos como FC, PAM y gasto urinario (GU). Si el paciente no mejora con éstas medidas, debe iniciarse la monitorización invasiva para alcanzar una presión de llenado de 12 a 15 mmHg, con lo que se espera mejorar el GC.

Durante ésta fase de resucitación a pesar de la depresión miocárdica, el índice cardíaco puede mejorar entre un 25 a un 40% y un 50% de los pacientes tratados tempranamente revertirá la hipotensión, alcanzando estabilidad hemodinámica.

La solución inicial para la reposición del volumen intravascular es motivo de controversia,

excepto si la cifra de hemoglobina es inferior a los 8 mg/dl y existen datos de hipoperfusión orgánica^{6,46,51,52,53}. Sin embargo, las soluciones cristaloides continúan siendo la elección con respecto a los coloides, de las cuales se prefiere la solución salina (SS) 0.9% ó el Lactato Ringer, éste último con la capacidad de no afectar la concentración del lactato serico^{6,54}.

El volumen de distribución de los cristaloides es el espacio extracelular, por cada litro infundido, permanece un 25% en el espacio intravascular (100 a 200 ml) requiriendo grandes volúmenes (6 a 10 litros) durante las primeras 24 horas de resucitación y un mayor tiempo de espera para alcanzar la estabilidad hemodinámica. La desventaja principal es la hemodilución de proteínas plasmáticas y la disminución de la presión coloidosmótica que agrava la ya existente fuga de líquidos hacia el intersticio⁶.

Existen soluciones hipertónicas de SS. con 400 a 2400 mOsm/l que tienen como ventaja teórica mejorar el GC y producir una vasodilatación precapilar con un menor volumen. La experiencia con éste tipo de soluciones en el paciente séptico es limitada.

En el mercado hay un sinnúmero de soluciones coloides (albúmina, gelatinas, dextran, hydroxietil starch). Las más utilizadas son la albúmina 5% y el hetastarch 6%. La capacidad de expansión del volumen intravascular de un litro de albúmina 5% varía entre 500 a 1000 ml y de un litro de hetastarch varía entre 700 a 1000 ml, permaneciendo intravascularmente en un 40% durante 24 horas.⁶ La ventaja teórica de los coloides (Hydroxyethyl starch, almidones) en proporcionar una mayor permanencia del líquido en el espacio intravascular y una menor liberación de moléculas de adhesión celular que permiten la preservación microvascular, podría verse restringida en caso de necesitar grandes volúmenes de líquido (dosis máxima 15 - 20 ml/kg) ó cuando existe un trastorno de la coagulación.^{46,49,53} El hetastarch puede causar una disminución del factor VIII dosis

dependiente, prolongando el tiempo parcial de tromboplastina (TPT). El posible efecto inmunosupresor secundario al depósito de grandes moléculas en el sistema reticuloendotelial (SER) no ha sido comprobado en estudios hechos en animales⁶.

Durante la monitorización de la precarga el objetivo es una PCP entre 12-18 mmHg sin plantear una diferencia en cuanto al uso de cristaloides ó coloides.^{45,46} Lo importante es evitar la sobrecarga de líquidos que predispone a la extravasación de estos hacia el intersticio incrementando los cortocircuitos pulmonares, disminuyendo el DO₂ y se origina un mayor riesgo en el desarrollo de edema pulmonar.

Aporte de oxígeno: El aporte de oxígeno en los tejidos está determinado por los factores condicionantes del GC y el contenido arterial de oxígeno que a su vez, depende de la concentración de hemoglobina y su grado de saturación.⁵⁴

En condiciones normales el consumo de oxígeno se comporta de manera independiente al aporte. Sin embargo, existe un punto crítico donde esta independencia se pierde. En el paciente bajo anestesia general el valor definido como punto crítico del aporte de oxígeno se ha establecido en 330 ml/min/m², correspondiente a un consumo de 110 ml/min/m². En el paciente con sépsis, el punto crítico de aporte de oxígeno es de 600 ml/min/m² con un consumo de 170 ml/min/m², por lo cual se habla de un estado de deuda crónica cuando no es posible mantener estos valores secundarios al bajo gasto cardiaco que lleva al descenso de la presión de perfusión tisular, a las alteraciones del metabolismo celular aeróbico y en menor frecuencia a la presencia de un estado anémico dependiente de los trastornos de la coagulación del paciente séptico^{46,55}.

Estudios de Doppler y microscopía electrónica, han identificado trastornos específicos del flujo en el paciente con sépsis. A nivel esplácnico, corazón, músculo esquelético, estómago, intestino delgado, duodeno y páncreas hay una disminución del flujo para

preservar el flujo a nivel del SNC y riñón. Durante el trasoperatorio particularmente es el intestino es el más susceptible de sufrir cambios de perfusión desarrollando con frecuencia isquemia, hipoxia y acidosis metabólica. La hipoxia tisular a este nivel es considerada un cofactor importante en la patogénesis del SDOM^{45, 56,57}.

El tratamiento inicial de este trastorno, además de optimizar el GC se fundamenta en el principio básico de mejorar el transporte del oxígeno, incrementando la fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) sin sobrepasar el 60% y en la corrección del estado anémico si éste existe.

En el paciente joven y con un miocardio normal se permiten niveles de hemoglobina (Hb) entre 8-10 gr/dl; en el paciente anciano ó con falla miocárdica se recomienda mantener una Hb entre 10-12 gr/dl ^{6,54}.

Los estudios de Shoemaker^{58,59} y otros investigadores promulgaron el "supraaporte" como una forma de mejorar la sobrevida del paciente. El punto de corte de estos estudios consideran una PAM superior a 70-80 mmHg, un IC mayor a 4.5 lt/min/m², y un DO₂ mayor a 600 ml/min/m², los cuales podrían ser valores razonables como objetivos terapéuticos en el paciente con sépsis. Shoemaker y otros investigadores asumieron en el paciente séptico la presencia de un estado de deuda crónica de oxígeno e hipotéticamente pensaron que al incrementar el aporte de oxígeno podría mejorar la sobrevida del paciente. Desafortunadamente, estudios posteriores ofrecieron resultados variables, sin poder confirmar éste planteamiento entre los grupos a los cuales se les aseguró un supraaporte de oxígeno con respecto a los pacientes que tenían un aporte normal. ^{57,60}

Postcarga: Aunque el incremento de la postcarga es raro en el paciente con sépsis, existen condiciones como el edema agudo pulmonar secundario al aumento súbito de la precarga ó un bajo gasto por incremento de la RVS mediada por los inotrópicos y

vasopresores que explican su presencia⁴⁶. Los fármacos más empleados para disminuir la postcarga son la Nitroglicerina, el Nitroprusiato y la Nicardipina cuya vida media es corta. El efecto vasodilatador es mediado por el ON, vía del GMPc. Este, incrementa el transporte de calcio hacia el retículo sarcoplásmico produciendo la relajación del músculo liso vascular.

La nitroglicerina, considerada un potente vasodilatador de predominio arterial, requiere de una adecuada precarga si se desea mantener el GC. Su empleo se recomienda en los casos donde se presenta congestión pulmonar secundaria al incremento de la precarga.

El nitroprusiato es un vasodilatador con mayor potencia que la nitroglicerina, por lo que se emplea en los casos de bajo gasto secundario al incremento de la postcarga. Al igual que la Nitroglicerina debe asegurarse una adecuada precarga.

La nicardipina tiene un efecto inotrópico negativo por lo cual no se recomienda en el paciente con sépsis.

Vasopresores. El empleo de vasopresores debe iniciarse cuando los mecanismos de compensación hemodinámica como el incremento en la FC y la precarga no son lo suficiente para mantener la presión de perfusión y el aporte de oxígeno^{46, 50}. Los agentes más empleados son la dopamina, noradrenalina, adrenalina y fenilefrina.

Una vez descartado el déficit hídrico, la persistencia de la hipotensión puede obedecer a un trastorno de bomba y / o la disminución marcada de las RVS. En el primer caso, se prefieren medicamentos que mejoren el estado inotrópico como la dobutamina (sino hay hipotensión). En el segundo caso cuando la PAM es menor de 70 mmHg, se recomienda utilizar medicamentos de acción periférica que incrementen las RVS como la dopamina a dosis alfa, la noradrenalina, la adrenalina ó la fenilefrina.^{6,54,50,55} (Tabla 4).

La aplicación de estos medicamentos tiene el riesgo potencial de lesionar aún más la

perfusión tisular por la vasoconstricción, reducir el volumen latido por incremento de la postcarga ó no actuar adecuadamente en presencia de acidosis ($\text{pH} < 7.25$)⁴⁶ por lo que su administración debe ser cuidadosa cuando se pretende elevar la PAM. Si aparecen datos de hipoperfusión, bajo GC ó disfunción del ventrículo derecho, se debe reducir el vasopresor ó considerar la aplicación de dobutamina.⁵⁵

Agentes vasopresores:

Dopamina: Es un precursor inmediato de noradrenalina. Su acción farmacológica depende de la dosis, menos de 5 mcg/kg/min ejerce un efecto vasodilatador sobre receptores dopaminérgicos DA1 y DA2 en lechos mesentéricos, renales y corazón. 5 - 10 mcg/kg/min, ejerce un efecto betamimético (B1) incrementando la FC, el consumo de oxígeno y la capacidad de contracción del miocardio. 10 mcg/kg/min ejerce una acción vasoconstrictora aumentando la PAM. En el paciente con sépsis estos efectos no son tan predecibles. La acción de la dopamina sobre los receptores no es tan selectiva de acuerdo a la dosis, la disminución de la actividad de la beta hidroxilasa y la reducción en el número de receptores beta.^{54, 50}

Estudios abiertos sobre los efectos hemodinámicos de la dopamina demuestran el incremento de la PAM en un 25% al mejorar el IC con mínimos efectos sobre la RVS. Esta mejoría del IC se debe al incremento del VL y en menor extensión a la FC. La dosis media requerida fue de 15 mcg/kg/min. Cuando se utilizó > 20 mcg/kg/min se presentó un aumento en la presión del VD y FC. Así mismo, los pacientes con falla derecha la dopamina pudo mejorar su función.⁶²

El efecto de la dopamina sobre el intercambio pulmonar, demuestra que al mejorar el GC se promueve la apertura de cortocircuitos localizados en áreas pobremente ventiladas, disminuye la diferencia A-V por incremento en el SVO₂ ante una PaO₂ decreciente ó

estable. La respuesta ventilatoria a la hipercarbia está deprimida.

A nivel tisular se ha demostrado un incremento en el aporte de oxígeno, pero con una disminución en el consumo, secundario al deterioro de la microcirculación.

Los estudios que han valorado la capacidad de la dopamina para mejorar el flujo esplácnico son variables. Sin demostrar realmente un efecto benéfico sobre el flujo y predisponiendo a una mayor deuda de oxígeno en la mucosa intestinal⁶².

En resumen la dopamina parece no ser tan efectiva para incrementar la PAM en el paciente que permanece hipotenso a pesar de una expansión de volumen óptimo. Como el mecanismo por el cual mejora la PAM es el incremento del IC, puede ser de utilidad en pacientes cuya hipotensión sea por una reducida función del corazón. Así mismo, puede ser una alternativa en pacientes con choque hiperdinámico que requieren de un vasopresor con mínimos efectos inotrópicos.⁶

Los efectos indeseables de la dopamina generalmente son el incremento de la FC, PCP, cortocircuitos pulmonares y disminución de la PaO₂ y el Phi⁶².

Regnier y col.⁶² compararon los efectos hemodinámicos de la dopamina y el isoproterenol en pacientes con choque séptico. La dopamina incrementó el GC en un 34% atribuible al aumento en el VL y en menor extensión a la FC. El Isoproterenol incrementó el IVL y FC, pero disminuyó las RVS en un 40% hallazgo que contraindicaría su aplicación en el paciente con sépsis.

La combinación dopamina + dobutamina; se ha visto que incrementa la PAM y la FC (<10%), GC (33%), Volumen latido (25%), VO₂ sistémico y del miocardio y las RVS disminuyó un 19%⁶.

Adrenalina: Eleva la PAM en el paciente que no responde a líquidos u otras catecolaminas al incrementar el IC, VL, FC y las RVS.

La dosis para incrementar el GC, PAM y el VL oscila entre 20 a 120 ng/kg/min y las RVS a dosis de 500 ng/kg/min.

En el paciente con falla del VD mejora la contractilidad y el aporte de oxígeno puede incrementarse al igual que el consumo predisponiendo a la isquemia.

El flujo mesentérico disminuye con la adrenalina, incrementando transitoriamente el lactato sérico, PCO₂ gap y disminuye el Phi para después normalizarse. A nivel del flujo esplácnico y mucosa gástrica deteriora la presión de perfusión e incrementa de manera transitoria el lactato venoso, disminuye el Phi y aumenta la PCO₂gap.

La adrenalina tiene mínimos efectos sobre la presión pulmonar y resistencia vascular en el paciente con sépsis.

Los efectos adversos de la adrenalina en registros ECG demuestran datos de isquemia ó arritmias e incremento del lactato a nivel regional y sistémico, desconociéndose hasta ahora la causa.

La combinación dobutamina + adrenalina: mejora el GC, la PAM y la acidosis láctica confirmado mediante la medición del Ph gástrico, PCO₂ gap y la concentración del lactato sérico⁶³

Noradrenalina: Potente agonista alfa adrenérgico con menos efecto beta. Util en el paciente que no responde a líquidos ni a dopamina. Debido a sus efectos vasoconstrictores en lechos hepáticos y renales su aplicación se ha reservado a pacientes con pobre pronóstico de sobrevida. Si embargo, estudios en el paciente séptico, la proponen como un fármaco útil para mejorar la PAM sin deteriorar la función de órganos cuando la dopamina ha fallado. La dosis inicial recomendada es de 0.01 mcg/kg/min pero se han llegado a emplear dosis hasta de 3.3 mcg/kg/min y aún más, posiblemente reflejo de una baja regulación de los receptores alfa. Martin y cols.⁶⁴ demostraron que el 93% de los

pacientes sépticos que recibieron noradrenalina mantuvieron mejores parámetros hemodinámicos y aporte de oxígeno que aquellos con dopamina 31%.

La noradrenalina incrementa la PAM por su vasoconstricción, con pocos cambios sobre la FC, GC, IC (10-20%) pero con un incremento en el ITV. La PCP puede cambiar 1-3 mmHg.

En el paciente hipovolémico los efectos de la noradrenalina son deletéreos al incrementar la RVP, producir isquemia y falla renal. Esta situación cambia en el paciente en el cual el flujo renal decae secundario a una menor presión de perfusión. La noradrenalina tiene un efecto sobre la resistencia de la arteriola aferente y fracción de filtración. La normalización de la resistencia vascular renal podría restablecer el flujo urinario. La adición de dosis bajas de dopamina (1-3 mcg/kg/min) lograrían maximizar éste efecto.

En resumen, la experiencia clínica de la noradrenalina en el paciente séptico ha demostrado beneficios al incrementar la PAM sin causar deterioro sobre el IC y perfusión de órganos. Iniciando con dosis que van desde 0.01 hasta 3 mcg/kg/min. Datos de perfusión como flujo urinario y lactato sérico han demostrado mejoría.

El definir si el tipo de inotrópico elegido mejora la mortalidad requiere de estudios prospectivos, sin embargo, cuando éste medicamento se requiere debe utilizarse de manera temprana.

Fenilefrina: Agonista de receptores alfa 1 selectivos. Ampliamente utilizada en anestesia para el control de la hipotensión, aunque existe el riesgo en el paciente séptico de ocasionar una reducción en el GC y FC mediante un reflejo vagal.

Estudios realizados en pacientes sépticos hiperdinámicos sin hipotensión en quienes se les administró 70 mcg/min, logró incrementar la PAM, RVP, IC y VL. La FR disminuyó 3 lat/min.

En la actualidad existe un solo informe de estudio evaluando la aplicación de fenilefrina en pacientes sépticos hipotensos. 13 pacientes con dosis bajas de dopamina y dobutamina, recibieron una infusión de fenilefrina a razón de 0.5 mcg/kg/min incrementando la dosis hasta alcanzar una PAM > 70 mmHg.. Los pacientes requirieron fenilefrina por 65 horas y la máxima dosis utilizada fue de 3.7 mcg/kg/min (0.4 a 9.1). El resultado fue un incremento de la PAM, RVS, IC y IVL, con mínimos cambios sobre la FC y mejoría en el aporte y consumo de oxígeno. En resumen la fenilefrina puede ser una buena opción cuando la taquicardia limite la terapia con otros vasopresores.⁶

Complicaciones de los vasopresores: Todos los vasopresores en mayor ó menor proporción pueden producir taquicardia, especialmente si hay un inadecuado volumen de resucitación. En el paciente con trastornos coronarios, los vasopresores incrementan el consumo de oxígeno pudiendo precipitar isquemia ó infarto. Cuando hay una disfunción del miocardio la vasoconstricción excesiva puede disminuir el VL, el GC y el aporte de oxígeno, de ahí que el objetivo cuando se inicie un vasopresor sea el de restaurar la PAM sin dañar el VL y la perfusión tisular. Cuando esto sucede es importante disminuir la infusión ó agregar dobutamina. La falla del ventrículo derecho debe ser tratada inicialmente con incremento de la precarga y el control de la RVP debe ser compatible con la restauración hemodinámica sistémica.

El flujo sanguíneo a nivel renal, esplácnico, gástrico e intestinal puede ser afectado por los vasoconstrictores. El IC debe ser mantenido cerca de valores normales para optimar la presión de perfusión hacia estos órganos⁶.

Agentes Inotrópicos: Si bien la disfunción del miocardio rara vez es causa de muerte en el paciente con sépsis, la aplicación de agentes inotrópicos es necesaria cuando se desea mantener un adecuado IC, PAM, SVO2 y GU. Investigaciones observacionales han

evaluado los efectos de los inotrópicos sobre variables hemodinámicas como FC, IC, GC.

VL y/o IVL los resultados se resumen: (Tabla 4)

Tabla No 4. Efectos cardiacos (variaciones) de inotrópicos en pacientes con choque séptico.

DROGA	DOSIS mc/kg/min	FC	IC	IVL	IRVS	IWVL
Isoproterenol	1.5 a 18	11 a 20	47 a 119	22 a 89	-24 a 44	74 a 157
Dopamina	2 a 55	1 a 23	4 a 44	7 a 32	-6 a 18	5 a 91
Adrenalina	0.06 a 0.47	-6 a 27	24 a 54	12	-7 a 34	32 a 95
Noradrenalina	0.03 a 3.3	-6 a 8	-3 a 21	5 a 15	13 - 111	42 a 142
Dobutamina	2 a 28	9 a 23	12 a 61	15	-6 a -21	23 a 28
Milrinona	0.5	10	49	47	-30	56

FC: Frecuencia cardiaca. IC: Indice cardiaco IVL: Indice ventricular izquierdo
IRVS: Indice de resistencias vasculares sistémicas IWVL: Indice trabajo del VI.

Dopamina: Los mayores cambios hemodinámicos se presentan con dosis de 3 a 12 mcg/kg/min. Incrementando el GC en un rango de 20 a 30%, ITVI en un 20% a un 60% y un ITVD modestamente en un 5 a 10%.

Dobutamina: Mezcla racémica con dos isómeros, uno D con acción B1 y B2 y un isómero L con acción B1 y alfa1. El efecto predominante de lo dopamina es inotrópica por estimulación B1 y un efecto variable sobre la PAM. Al estudiar los efectos de la dobutamina en la función cardiaca del paciente séptico dosis entre 2 a 28 mcg/kg/min incrementan el IC en rangos del 20% al 66%. La FC aumenta de forma significativa en un 10% y 25%. Dos estudios reportaron que el ITSVL mejoró entre un 23% y 37% en dosis de 5 a 12 mcg/kg/min.

En resumen la dobutamina asociada a la terapia de líquidos mejora el GC, el volumen latido, el DO2 y restaura rápidamente el VO2. A nivel periférico mejora el flujo

esplácnico y el consumo de oxígeno.^{6,50,54}

La combinación noradrenalina + dobutamina; mejora el flujo esplácnico y el consumo de O₂; haciendo ésta terapéutica más atractiva que la combinación dopamina + dobutamina.⁶

50,54

Adrenalina: Estimula receptores alfa y beta. A dosis baja los efectos beta adrenérgicos predominan. Estudios recientes de los efectos de la adrenalina en el choque séptico en dosis de 0.1 a 0.5 mcg/kg/min. incrementa el IC entre un 23% y 54% y la respuesta de la FC es variable. Solo un estudio ha demostrado un incremento del ITVI en un 95%. Otro estudio demostró un incremento de la acidosis láctica y deterioró la perfusión intestinal.⁶

Noradrenalina: Similar a la adrenalina, la noradrenalina estimula tanto receptores alfa y beta, predominando los receptores alfa. Los efectos de la noradrenalina sobre el IC son modestos, reportando desde ningún cambio hasta incrementos desde 10 al 12%. La FC puede no afectarse ó disminuir en un 10%. Otros trabajos han demostrado un marcado incremento en el ITSVD e izquierdo.⁶

Complicaciones: Variables complicaciones se le adjudican a los inotrópicos, entre las más frecuentes se tienen: Todos los agentes inotrópicos pueden causar taquicardia cuando la reposición de líquidos es inadecuada. Los pacientes con enfermedad cardiaca coexistente el incremento de consumo de oxígeno pudiera precipitar a la isquemia ó al infarto del miocardio.

La infusión excesiva de catecolaminas puede resultar en necrosis del miocardio independiente de la presencia de enfermedad coronaria ó incluso a nivel local cuando hay extravasación⁶.

La aplicación de agentes inotrópicos como el isoproterenol y la milrinona podrían producir vasodilatación excesiva y reducir la PAM. La administración de vasopresores

incrementa la actividad presora y altera el flujo sanguíneo de diferentes órganos y/o la circulación esplácnica de manera lineal a la dosis.

Estudios comparativos y combinación de catecolaminas: La combinación de noradrenalina/dobutamina ó noradrenalina/dopamina no es mejor que administrar noradrenalina ó dopamina sola para mejorar el IC. Un estudio reporto a la adrenalina como mejor opción para adecuar el funcionamiento cardíaco más que la dopamina ó la dopamina/noradrenalina. Sin embargo, la adrenalina está asociada con un incremento del lactato sérico y disminución del Ph gástrico, sugiriendo que la perfusión vascular puede lesionarse. En algunos estudios la dopamina incrementa el IC y el IVL en mayor extensión que la noradrenalina pero los incrementos del IVLVI y el IVLVD fueron iguales⁶.

Dopexamina: Esta catecolamina sintética tiene diferentes efectos adrenérgicos. Una fuerte acción beta1 adrenérgica y sobre receptores dopa D1 y D2 es su principal característica, permitiendo restaurar el flujo de órganos gracias a su efecto vasodilatador. Teóricamente puede mejorar el flujo hepato-esplácnico, sola ó en combinación con otros agentes vasoactivos. Estudios en animales han demostrado mejorar el aporte de oxígeno. Lund y col.⁵⁹ demostraron una mejoría en la oxigenación tisular en el intestino, hígado y músculo estriado en conejos sépticos. Palsson y col.⁶⁶ compararon los efectos renales de la dopexaminan con la dopamina y la dobutamina, encontrando que la función excretora renal en ratas sépticas mejoro con la dopexamina. Colardyn y col.⁶⁷ evaluaron el uso de la dopexamina en 10 pacientes con choque séptico observando un incremento en el IC y la FC y una disminución de la RVS dosis dependiente, sin embargo, existe tolerancia y los efectos pueden perderse. Smithies y col.⁶² evaluaron los efectos de la dopexamina en 10 pacientes con sépsis, falla respiratoria y al menos una falla de otro sistema. Encontrando

un incremento del flujo hepático y una mejoría en el pH de la mucosa gástrica. Estos efectos permanecieron aún después de suspender el fármaco lo que sugiere que la dopexamina puede mejorar el flujo esplácnico independiente de los efectos hemodinámicos. Desafortunadamente, estos estudios son pequeños requiriendo de nuevas evaluaciones que confirmen estos hallazgos y comprueben los efectos benéficos de este fármaco en el paciente con sépsis.

Agentes varios: No existen estudios que hayan examinado el papel del calcio ó el glucagon en el paciente séptico. Un estudio investigó el papel de la digoxina en el paciente séptico hipodinámico, mejorando el IC sin mejoría en la sobrevivencia.

Hidrocortisona: Dosis de estrés fueron investigadas hace más de 35 años, sin demostrar ninguna ventaja en la sobrevivencia de los pacientes con sépsis en los estudios multicéntricos¹⁹ obligando a discontinuar ésta práctica terapéutica. No obstante, varios autores han retomado la hipótesis sobre la presencia de un síndrome de insuficiencia suprarrenal en el paciente en choque séptico, secundario a la secreción inadecuada de cortisol; proponiendo nuevamente investigar el papel de las dosis de estrés de hidrocortisona (30 mg/kg cada 4 – 6 horas) en el tratamiento del choque séptico.

Pierre Edouard Bollaert y cols. realizaron un estudio doble ciego controlado en pacientes en choque séptico fase hiperdinámica y concluyeron que la hidrocortisona a dosis de estrés disminuyó el tiempo de infusión de vasopresores, mejorando la PAM e incrementando las RVP y alcanzando una resolución más temprana de la disfunción orgánica; sin modificar la mortalidad ni la reversión cuando el paciente se encontraba en estado de choque séptico. La explicación de éstos cambios se debe a que los glucocorticoides tienen la capacidad de inhibir la producción de Oxido nítrico sintasa en el endotelio vascular a dosis fisiológicas; además, la acción mineralocorticoide de la hidrocortisona incrementa la retención de sodio

produciendo hipertensión arterial. Este efecto es mediado por receptores de cortisol tipo I y IV pudiendo explicar una mejor respuesta a los vasopresores.

Otro posible mecanismo es la teoría de la refractariedad de los receptores beta y posiblemente alfa a las catecolaminas en el paciente en choque séptico, secundaria a la acción de las endotoxinas, una menor ó deficiente producción de catecolaminas y una reducción en el número de receptores. Los esteroides tienen la capacidad de mejorar la respuesta del receptor y permitir reducir la dosis de catecolaminas exógena administradas. Saito y cols demostraron que la infusión de metilprednisolona por más de 72 horas mejoró la hemodinamia recuperando el número de receptores beta en pacientes en sépsis sin inestabilidad hemodinámica, pero dependientes de altas dosis de vasopresores.

Es importante aclarar que para retomar nuevamente la terapia con hidrocortisona deben realizarse más estudios prospectivos doble ciego controlados que definan realmente la utilidad de ésta práctica.

Terapia Experimental: Los conocimientos actuales sobre la fisiopatología de la sépsis y los mecanismos bioquímicos, farmacológicos y moleculares han proporcionado las bases de varios tratamientos que mejoren los aspectos hemodinámicos.⁶

Inhibidores del Oxido Nítrico: Las citoquinas y otros mediadores de la inflamación estimulan a los macrófagos, monocitos, células del músculo liso y del endotelio para producir ON, un potente vasodilatador endógeno encargado de perpetuar el estado de hipotensión en el paciente con sépsis y refractariedad a la respuesta de catecolaminas endógenas y exógenas. Por éste motivo existen estudios concentrados en buscar la manera de inhibir la L-arginina ó la ONS, precursor y enzima respectiva del ON y reducir las alteraciones hemodinámicas en el paciente con sépsis. Cuando se aplican inhibidores de ONS en perros sépticos mejora la PA y las RVS pero disminuye el GC e incrementa la

PAP, esta respuesta ha sido confirmada en estudios realizados por Petro y col.⁶³ en pacientes sépticos, sin embargo, no se ha logrado demostrar una mejor sobrevida.

Circuitos extracorpóreos: Las técnicas de hemofiltración veno-venosa, hemofiltración arteriovenosa continua y la oxigenación extracorporea, pueden potencialmente remover mediadores de la cascada el choque séptico responsables de la descompensación hemodinámica. Stein y col.⁶⁴ evaluaron los efectos de la hemofiltración sobre la hemodinamia y el volumen venoso central en un modelo porcino de choque séptico, demostrando que la PCP, PAP, RVP y la RVS fueron más bajos, mientras que la PVC permaneció sin modificación. La tendencia a una mayor sobrevida se presentó en éste grupo (estadísticamente no significativo). Grootendorst y col.⁶⁵ demostró mejoría en la FEVD y desempeño cardíaco en el mismo modelo con ovejas mediante la hemofiltración veno-venosa, presumiblemente al remover mediadores vasoactivos responsables de los efectos adversos. Bellomo y col.⁶⁶ demostraron en el paciente adulto el aclaramiento del FNT mediante hemofiltración continua. En resumen, son pocos los estudios controlados aleatorios sobre las terapias de hemofiltración y sus modalidades, si se desea formular recomendaciones.

Recomendaciones para el soporte hemodinámico del paciente séptico⁶:

Principios básicos: En lo posible todos los pacientes sépticos deben estar hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos con registro ECG y saturación de O₂ continua. La medición de la presión arterial invasiva debe realizarse en pacientes en choque, con el fin de asegurar cambios en la PA latido a latido y establecer la terapia necesaria. Las maniobras de resucitación estarán acordes a los cambios de la PA, FC, GU, perfusión tisular, estado mental, y concentración del lactato sérico y SVO₂. Si se desea una valoración permanente de la presión de llenado cardiovascular se recomienda una línea de

PVC ó una PCP.

Líquidos: La infusión de líquidos debe ser el paso inicial en el soporte hemodinámico del paciente séptico. El estado hiperdinámico inicial del séptico es dependiente de volumen. (Nivel 1 C). Los líquidos administrados pueden ser cristaloides ó coloides. Ambos son igualmente efectivos. (Nivel 2 C)

Monitoreo hemodinámico estrecho y saturación de O₂ es requerido ante el riesgo del edema agudo de pulmón. El volumen a infundir debe contemplar como objetivo mejorar el GC y VL. Alcanzable en la mayoría de los pacientes con una PCP de 12 a 15 mmHg (Nivel 4 C).

La concentración de la Hb se recomienda entre 8 a 10 mg/dl. Sin embargo, pacientes con bajo gasto, desaturación venosa mixta, acidosis láctica, un amplio gradiente PCO₂ gástrico ó enfermedad coronaria un nivel más alto de hemoglobina se recomienda. (Nivel 4 D)

Terapia con vasopresores: Los pacientes que no responden a una terapia hídrica, la dopamina es el primer agente para incrementar la PA. La cateterización de la arteria pulmonar es una guía terapéutica útil. (Nivel 1 E).

La dopamina y la noradrenalina son útiles para incrementar la PA, previa reposición adecuada de líquidos. La dopamina incrementa más el GC que la noradrenalina, pero su utilidad es limitada por la taquicardia. La fenilefrina pudiera ser una alternativa, especialmente ante el evento de taquiarritmias, aunque la experiencia en el choque séptico es limitada. (Nivel 2 D)

La adrenalina debe ser considerada en hipotensión refractaria, a pesar de las alteraciones sobre la perfusión tisular. (Nivel 3 D)

La administración rutinaria de bajas dosis de dopamina para mantener la función renal no es una recomendación, pero bajas dosis pueden incrementar el flujo renal en algunos

pacientes cuando se les adiciona noradrenalina. (Nivel 4 D).

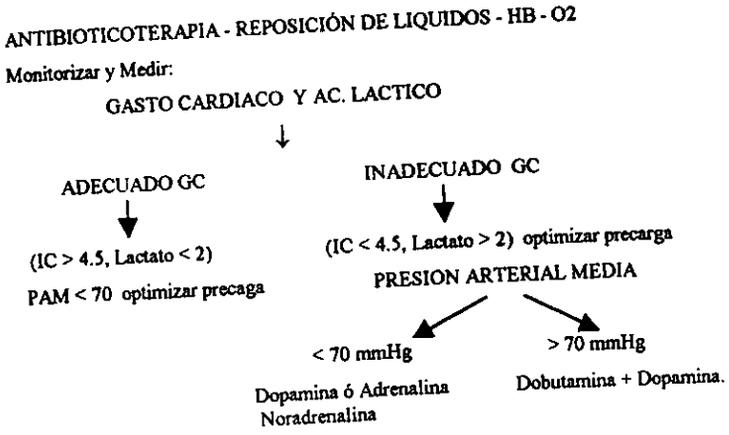
Terapia con inotrópicos: La dobutamina es la primera elección en el paciente con bajo IC ($< 2,5$ L/min/m²) después de la infusión de líquidos y una adecuada PAM. La dobutamina puede causar hipotensión y /o taquicardia en algunos pacientes, especialmente en aquellos con baja presión de llenado. (Nivel 1 E).

En pacientes con evidencia de hipoperfusión tisular, adicionar dobutamina puede ser útil para incrementar el GC y mejorar la presión de perfusión. La estrategia rutinaria de incrementar el IC a niveles definidos como supraporte (IC > 4.5 L/min/m²) no ha demostrado ser consistentemente útil. (Nivel 2 D).

Un vasopresor como la noradrenalina y un inotrópico como la dobutamina deben ser titulados de manera independiente para mantener una PAM y un GC. (Nivel 3 D.)

La adrenalina y la dopamina pueden utilizarse para incrementar el GC, pero la perfusión mesentérica puede verse alterada por la adrenalina y en la mucosa gástrica por la dopamina. (Nivel 4 C)

ALGORITMO DE TRATAMIENTO⁴⁴. Figura 4



Anestésicos en el paciente con sépsis.

El paciente séptico representa un reto para el anestesiólogo(a). Además de la disfunción cardiovascular existen alteraciones locales y sistémicas que pueden modificar la farmacología y la farmacodinamia de los anestésicos a emplear. Algunas causas serían: La disfunción hepática, renal y pulmonar, las alteraciones en la redistribución del flujo sanguíneo, el incremento ó disminución en el volumen de distribución, el descenso de los niveles de proteínas plasmáticas, la acidosis láctica que incrementa la fracción ionizada y activa del fármaco y el incremento del GC que permite obtener un equilibrio más rápido del cociente FA/FI requiriendo una menor concentración trasoperatoria de los gases anestésicos, en especial los más liposoluble (N₂O, desflurano, sevoflurano) si se desea evitar una mayor depresión cardiovascular.⁷

Antes de ingresar el paciente al quirófano el anestesiólogo(a) deberá conocer la función cardíaca con y sin soporte inotrópico y establecer el plan anestésico más adecuado.

Cuando el paciente presenta una FE mayor 0,5 un IC > 2,5 L/min/m², un índice de volumen latido mayor a 40-60 ml/latido/m² y ausencia de indicios preoperatorios de función ventricular anormal se considera con una buena función cardíaca y mínimos riesgos cardíacos ^{6, 7}. Es importante tener presente que la respuesta hemodinámica de todos los fármacos anestésicos dependen de la dosis y del fármaco. De ahí que resulte insatisfactorio cuando se emplee como un agente de primera línea en altas dosis, pero útil como fármaco suplementario.

La elección del agente estará en función de su mecanismo de acción y efectos a nivel cardiovascular, sistémico así como del estado del enfermo, principalmente su estado hemodinámico.

En el paciente con sépsis no ha sido posible recomendar una técnica específica. Todo

depende de las condiciones del paciente en su momento. Si bien la ketamina, el etomidato y el fentanyl son los agentes más recomendados ninguna técnica como tal tiene valor pronóstico en el paciente con sépsis⁷.

1. Anestésicos Inhalados: Los anestésicos tienen la capacidad de modificar, dependiendo de la dosis, la respuesta del sistema cardiovascular cuando se presenta un evento perturbador, (sépsis, choque hipovolémico, etc.) afectando la reactividad vascular, la capacidad para modificar la función cardíaca y los reflejos que detectan las alteraciones e inician los ajustes en el sistema cardiovascular. (Tabla 5). En general no son buena elección cuando el paciente se encuentra inestable.

Los mecanismos de depresión miocárdica se establecen mediante la reducción de la concentración de calcio bien sea al interferir en su movimiento por el sarcolema, inhibiendo la liberación del retículo sarcoplásmico ó por las alteraciones de la sensibilidad de las proteínas reguladoras y contráctiles al Ca^{++} disponible^{6,7}.

Su y Bell⁶⁹ demostraron que los anestésicos inhalados reducían la acumulación de calcio en el retículo sarcoplásmico en el siguiente orden: halotano>enfurano>>>isofurano para 1 CAM. De forma contraria él oxido nitroso incrementa la acumulación aumentando la tensión de la fibra miocárdica⁷.

El grado de depresión miocárdica de los anestésicos inhalados ha sido posible medirla de acuerdo a la reducción de la fuerza isométrica del músculo papilar y la concentración de calcio libre. A una concentración alveolar mínima (CAM) el orden de la potencia de esta depresión es: halotano=enfurano>isofurano= desfurano>> oxido nitroso^{6,7}.

El efecto depresor de los anestésicos inhalados sobre la función barorreceptora es otra de las interacciones importantes. Korly y cols. demostraron un menor efecto depresor sobre la función barorreceptora para el isofurano que el resto de los anestésicos inhalados. Esta

capacidad de respuesta superior podría mantener un mejor GC en caso de hipovolemia ó sépsis, pero su efecto vasodilatador lo limita.

La constricción del tono venoso esplácnico como respuesta a una presión arterial disminuida ó hipovolemia es un reflejo compensatorio que mantiene el retorno venoso y el GC. Los estudios realizados en animales han demostrado que tanto para el halotano como el enflurano inhiben en forma intensa este reflejo⁷⁶.

Los efectos circulatorios de los nuevos agentes inhalados, se asemejan mucho a los anteriores: el desflurano se comporta de forma similar al isoflurano, mientras que el sevoflurano posee características tanto del halotano como del isoflurano⁷⁷.

Tabla 5. Modificaciones cardiovasculares de los halogenados

AGENTE ICAM	PAM	RVS	GC	FC	DM
Halotano	< 25%	<	<<<	=	>>>
Enflurano	< 25%	<<	<<	=	>>
Isoflurano	< 25%	<<<	<	>>	>
Desflurano	< 25%	<<<	<	>	>
Sevoflurano	< 25%	<<<	<	=	>
Oxido Nitroso	>	>	>		>

PAM : Presión arterial media. RVS: Resistencia vascular periférica. GC. Gasto cardiaco. FC: Frecuencia cardiaca DM: Depresión miocárdica.

Anestésicos Intravenosos:

Con excepción de la ketamina que estimula al sistema cardiovascular, cuando no están agotadas las reservas simpáticas, todos los agentes IV disminuyen la PAM, RVS, actividad simpática, deprimen al miocardio, incrementan la capacitancia venosa, disminuyen el retorno venoso y producen bradicardia.

Propofol: Agente sedante con un efecto depresor mayor. El efecto más importante es la disminución de la PAM durante la inducción, reduciendo la PAS y PAD en un 25 - 40%.

El mecanismo es mediado por vasodilatación arterial y venosa más un efecto inotrópico negativo. La magnitud de la acción inotrópica negativa observada para el propofol, incluso a dosis moderadas, es comparable a la producida por el Isoflurano a 1 CAM^{6,7}.

La disminución de la PAM se asocia a una reducción del GC/IC en un 15% y de la RVS 15-25%. El trabajo de eyección del VI se reduce en un 30%. El descenso de la PAM se asocia a una disminución de la precarga y a una depresión del miocardio dependiente de la dosis y de la fracción libre de la droga. El efecto vasodilatador se produce por una inhibición del SNS como a un efecto directo sobre la movilización del Ca⁺⁺ intracelular del músculo liso.

La inhibición o reajuste de los barorreceptores inhibe el incremento de la FC frente a la hipotensión^{6,7,72}.

El propofol ha sido aceptado como un medicamento seguro en el individuo con estabilidad hemodinámica, pero poco se sabe sobre sus efectos en el paciente inestable, así que por lo dicho previamente no se recomienda⁷².

Mayer y col.⁷⁹ demostró efectos adversos cuando lo emplearon en perros con enfermedad isquémica.

En el paciente con sépsis el empleo del propofol no ha podido ser valorado, tal vez porque se piensa en su gran efecto depresor sobre el miocardio, lo cual podría ser deletéreo en éste tipo de paciente.

Teóricamente el propofol tiene la capacidad de inhibir la ONS, pudiendo producir un efecto vasoconstrictor. Sin embargo, estudios realizados en ovejas con sépsis las cuales permanecieron hiperdinámicas por 48 horas, presentaron un deterioro hemodinámico significativo, manifestado por una disminución del GC, PAM, RVS y disminución del consumo de oxígeno cuando se les administró propofol. No obstante cuando se combinó

con el fentanyl, estas variables hemodinámicas no fueron afectadas de manera importante. Esto se debe a un incremento de la fracción libre del propofol cuando se aplica de forma concomitante con el fentanyl requiriendo una menor dosis del fármaco^{72,73,74}.

Barbitúricos: Agente sedante, hipnótico con una acción depresora intermedia. El principal efecto cardiovascular es la dilatación venosa en un 29%, seguida por incremento en la capacitancia venosa.

La contractilidad miocárdica disminuye en un grado menor que los agentes inhalados. El GC disminuye, la FC aumenta un 10% mediado por un mecanismo barorreflejo^{7,76}.

En la inducción el thiopental disminuye dP/dt_{max} en fibras miocárdicas de forma dosis dependiente. Esta acción inotrópica negativa en asociación al incremento de la capacitancia y disminución de la actividad simpática central origina la disminución de la PAM y GC. Por lo tanto deben tomarse las precauciones cuando la disminución de la precarga y la depresión miocárdica pudieran ser nocivas para el paciente en especial el séptico.

Los efectos anestésicos de fenobarbital sobre la función cardiovascular ha sido estudiados en perros y cerdos. Encontrando un efecto depresivo en el miocardio y músculo liso vascular. Deprime los mecanismos reflejos de los barorreceptores a nivel carotídeo, altera la transmisión sináptica de ganglios simpáticos y la secreción de catecolaminas a nivel suprarrenal. Estas alteraciones cardiovasculares son fácilmente compensadas en el animal sano, más no cuando hay inestabilidad hemodinámica^{7,74,75}.

En animales con sépsis la inducción anestésica con fenobarbital conduce a un descenso importante de la PAM, seguido de una pobre recuperación y finalmente una nueva caída, sin recuperación⁸¹. F.S. Worek y cols.⁷⁶ en su modelo porcino concluyó que el fenobarbital aplicado en animales sépticos alteró de manera importante el curso de la

sépsis. Desarrollando tempranamente y de forma irreversible colapso cardiovascular y muerte.

Etomidato: Ejerce una acción depresora leve. No produce cambios en la PAM, RVS, PAP, PVC, FE, IC RVS. RVP y los efectos sobre la fuerza de contracción isovolumétrica del músculo cardíaco es menor. Su estabilidad hemodinámica obedece a los pocos efectos sobre el SNS y barorreceptores. Modesta disminución de la PAM se han visto, probablemente secundario a la inhibición SNS central cuando se utilizan en altas dosis. In vitro, la acción sobre la fibra miocárdica es pobre, secundario a la capacidad para mantener el Ca^{++} intracelular y promover así la activación de la contracción. Constituye uno de los fármacos de elección en el paciente inestable. Debe considerarse la capacidad depresiva a nivel suprarrenal.

Ketamina: Considerada uno de los fármacos de elección en el paciente inestable, gracias a su efecto simpaticomimético a nivel central y periférico bloqueando la recaptación de adrenalina y noradrenalina.

Dos minutos de iniciada la infusión intravenosa se elevan los niveles de adrenalina y noradrenalina, retornando a niveles basales a los 15 minutos ⁷⁷.

Una de las principales características de la ketamina con respecto a los demás anestésicos, es su acción a nivel cardiovascular. Numerosos investigadores han reportado incremento en la FC, PAM, RVS, RVP. Sin embargo, un efecto inotrópico negativo mediado tal vez por la disminución del estímulo simpático central eclipsa los efectos benéficos de la ketamina en el paciente inestable ⁷⁸ Waxman y cols ⁷⁹. describieron como en el paciente con estrés podía alterarse la respuesta simpática mediada por ketamina predominando un efecto depresor sobre el miocardio. Bidwai y cols. ⁷⁷ reportaron una disminución en el GC en pacientes sin patología cardiovascular los cuales habían recibido anestesia con

Halotano ó Enflurano. Ellos concluyeron que la anestesia general podría bloquear los efectos estimulantes cardiovasculares de la Ketamina.

Juraj Sprung y cols⁸⁰. Examinaron los efectos de la Ketamina sobre la contractilidad del miocardio sano y con falla, encontrando como esta, disminuía la tensión de la fibra miocárdica sana y enferma de manera dosis dependiente. Iniciando con 2 mg/kg, la contractilidad disminuyó un 33% en la fibra sana y un 77% en la enferma.

Cuando se empleo un B mimético como el isoproterenol, la fibra miocárdica del corazón sano mejoró la tensión pero no lo hizo la fibra enferma.

Estos estudios presentan otra dinámica de la ketamina. Si bien, ha sido útil en el paciente estable, el anestesiologo(a) debe considerar efectos hemodinámicos impredecibles como respuesta a la depresión de la reserva simpática y de la integridad de respuesta de la fibra miocárdica afectada en el paciente críticamente enfermo como resultado de la depresión del miocardio ó por patologías de base.

Narcóticos: El advenimiento de los nuevos narcóticos y su estabilidad hemodinámica a pesar de altas dosis, ha permitido su aplicación en el paciente con compromiso cardiovascular importante. Sin embargo, el empleo concomitante de estos con medicamentos como las benzodicepinas, N2O, barbitúricos y propofol se pierden parcialmente estas propiedades. Siendo menor proporción para el alfentanyl, el cual es un 20-30% más potente que el fentanyl^{7,76}.

Aplicación de anestésicos en modelos animales con sépsis.

Gran parte del conocimiento de los efectos anestésicos en el choque séptico, surgen de investigaciones realizadas en perros y ratas en los cuales se aplican inoculos de productos bacterianos. Desafortunadamente no siempre existe un estímulo quirúrgico y las dosis anestésicas empleadas son variables con lo que la extrapolación de estos resultados al ser

humano se ven limitados. Sin embargo, lo que se trata de establecer con validez clínica es el comportamiento de cada agente durante el choque séptico y buscar así, el medicamento con menos efectos deletéreos.

Philippe Van der Linden y cols⁸¹, estudiaron el comportamiento hemodinámicos de 45 perros sometidos a anestesia con halotano, isoflurano, ketamina y alfentanyl después de administrar endotoxinas de E. coli encontrando: el grupo que recibió anestesia con halotano, el IC, FC y PAM disminuyeron de manera significativa. Una vez discontinuado el gas la PAM y RVS regresaron a los niveles basales.

El grupo anestesiado con isoflurano la FC y PAM no presentaron modificaciones importantes. En el grupo del alfentanyl el volumen latido se incrementó y la RVS y PAM disminuyeron. En el grupo de la ketamina la PAM, IC y RVS se incrementaron y la FC disminuyó.

En resumen la PAM se incremento en el grupo que recibió anestesia con ketamina y en el grupo control tratado solamente con líquidos. La FC, PAM, RVS y el IC disminuyeron con la administración de halotano y alfentanyl. El isoflurano no modifico la PAM e IC, más si disminuyó las RVS y la FC.

El incremento del lactato se presentó en el grupo que recibió halotano, seguido del grupo con isoflurano, más no en el grupo control ó con ketamina.

Si bien se sabe que la concentración del lactato no solo depende de su producción sino de la eliminación, recordemos que todos los agentes anestésicos alteran el metabolismo hepático mediado por una disminución del flujo hepático limitando la interpretación de éste parámetro.

Este estudio consideró al halotano el agente con un mayor efecto depresor sobre la PAM, FC IC, ITVI, DO2 e incremento del ácido láctico sugiriendo una mayor hipóxia tisular.

La función cardíaca se preservó con el isoflurano según el GC y el ILVI. Los niveles de ácido láctico se incrementaron no de manera tan importante como el halotano, sugiriendo la presencia de hipoxia tisular.

El alfentanil se caracterizó por presentar efectos parasimpaticomiméticos y disminución de las RVS. La FC e IC no se incrementaron a pesar de menores RVS.

La ketamina fue el agente que más preservó la función miocárdica y las RVS con respecto al grupo control. Estos efectos son explicables por la acción simpaticomimética y los estímulos a nivel central. Los niveles de ácido láctico disminuyeron sugiriendo un mejor balance en la relación aporte consumo.

En el grupo control se incrementó el aporte y consumo de O₂ y los niveles de ácido láctico disminuyeron posterior a la infusión de líquidos sugiriendo que el choque séptico un incremento en el aporte de O₂ se asocia con una mejor oxigenación tisular.

El estudio de C.F. Scheafer y cols⁸⁷ valoraron 4 agentes anestésicos, isoflurano, enflurano, ketamina y fenobarbital, con el fin de hacer una recomendación sobre el agente menos deletéreo para el estudio de animales sometidos a endotoxemia y en estado de choque séptico. En el se estudiaron alteraciones cardiovasculares: PAM, PVC, FC, IC, VL, RVS y cambios patológicos a nivel intestinal en ratas sometidas a un bolo de endotoxinas y la influencia de estos 4 agentes. Estableciendo al isoflurano como el agente más estable y con mínima depresión cardiovascular a un MAC. El enflurano deprimió más la función cardiovascular que el isoflurano, sin embargo, los cambios hemorrágicos a nivel del intestino delgado fueron menores. El mecanismo por el cual se limitan estos cambios a nivel intestinal por el enflurano se desconoce.

De los agentes estudiados el isoflurano fue el agente de elección. El enflurano requiere de más estudios para establecer su mecanismo protector a nivel intestinal y determinar si

puede mejorar la sobrevida. La ketamina no ofreció ninguna ventaja frente a los agentes inhalados a pesar de proporcionar una adecuada estabilidad hemodinámica y el fenobarbital con respecto a otros agentes, proporcionó un comportamiento hemodinámico con alteraciones importantes tanto durante la inducción como en el mantenimiento, unido a su baja capacidad analgésica lo hacen poco recomendable.

Conclusiones:

En los últimos tiempos la incidencia del choque séptico se ha incrementado. Se calcula la aparición de unos 400.000 a 600.000 casos al año, de los cuales un 20-40% desarrollarán choque séptico y un 40-80% de estos morirán.³

Este comportamiento ascendente obedece al desarrollo de un sinnúmero de avances médicos y a un promedio de vida mayor.

En el paciente en choque séptico son tres, las principales causas de muerte: La falla multiorgánica, la hipotensión refractaria y la depresión del miocardio.⁶

La depresión del miocardio es una complicación frecuente, aunque no siempre clínicamente aparente debido a los incrementos de la frecuencia cardíaca y a la disminución de la postcarga que permiten mantener el gasto cardíaco. 24 a 48 horas de iniciado el evento séptico, el miocardio presenta una dilatación biventricular y una depresión sistólica, para mantener el volumen latido mediante la ley de Frank-Starling. Este mecanismo es dependiente del volumen y requiere de la corrección inmediata de la hipovolemia.^{4, 6, 8, 67}

Si el paciente sobrevive, estas modificaciones estructurales y fisiológicas revierten en un lapso de tiempo de 7 a 10 días.^{4, 6, 8, 9, 10, 11} Cuando no es posible, se produce una disminución del volumen latido e índice de trabajo del VI, ambos indicadores de mal pronóstico.⁶⁹

puede mejorar la sobrevida. La ketamina no ofreció ninguna ventaja frente a los agentes inhalados a pesar de proporcionar una adecuada estabilidad hemodinámica y el fenobarbital con respecto a otros agentes, proporcionó un comportamiento hemodinámico con alteraciones importantes tanto durante la inducción como en el mantenimiento, unido a su baja capacidad analgésica lo hacen poco recomendable.

Conclusiones:

En los últimos tiempos la incidencia del choque séptico se ha incrementado. Se calcula la aparición de unos 400.000 a 600.000 casos al año, de los cuales un 20-40% desarrollarán choque séptico y un 40-80% de estos morirán.³

Este comportamiento ascendente obedece al desarrollo de un sinnúmero de avances médicos y a un promedio de vida mayor.

En el paciente en choque séptico son tres, las principales causas de muerte: La falla multiorgánica, la hipotensión refractaria y la depresión del miocardio.⁶

La depresión del miocardio es una complicación frecuente, aunque no siempre clínicamente aparente debido a los incrementos de la frecuencia cardíaca y a la disminución de la postcarga que permiten mantener el gasto cardíaco. 24 a 48 horas de iniciado el evento séptico, el miocardio presenta una dilatación biventricular y una depresión sistólica, para mantener el volumen latido mediante la ley de Frank-Starling. Este mecanismo es dependiente del volumen y requiere de la corrección inmediata de la hipovolemia.^{4, 6, 8, 67}

Si el paciente sobrevive, estas modificaciones estructurales y fisiológicas revierten en un lapso de tiempo de 7 a 10 días.^{4, 6, 8, 9, 10, 11} Cuando no es posible, se produce una disminución del volumen latido e índice de trabajo del VI, ambos indicadores de mal pronóstico.⁶⁹

Existen diferentes teorías que explican las alteraciones cardiovasculares y la depresión del miocardio. La más plausible es la teoría de los productos bacterianos y la cascada de las citoquinas, cuyo mecanismo de acción parece estar mediado por el incremento en los niveles del óxido nítrico (ON) al ser activada la enzima óxido nítrico sintasa inducible (ONSi), el factor de necrosis tumoral alfa (FNT) y la interleukina 1 beta. Estas citoquinas ejercen un efecto inotrópico negativo sobre la fibra del miocardio, bien sea por la vía del GMPc ó por modificaciones del calcio intracelular.

Para el anestesiólogo(a) el paciente con sépsis representa un reto. Además de la depresión miocárdica y los cambios hemodinámicos que debe mejorar, existen múltiples alteraciones en otros sistemas y a nivel del metabolismo, excreción y volúmenes de distribución que modifican la farmacocinética y farmacodinamia de los anestésicos. La acidosis incrementa la fracción ionizada y por tanto la porción libre y activa que difunde hacia los tejidos. El incremento del GC puede acelerar la biodisponibilidad del medicamento a diferencia de las alteraciones perfusorias que pueden limitar su efecto.

Cuando el paciente con sépsis requiere de un procedimiento quirúrgico no siempre es posible recomendar una técnica específica. La elección del agente está en función del grado de depresión a nivel cardiovascular y del estado hemodinámico del paciente. Si bien la ketamina y el etomidato en combinación con el fentanyl de los agentes IV y el isoflurano de los inhalados son los agentes más recomendados, ninguna técnica como tal, tiene valor pronóstico en el paciente con sépsis. Es la oportuna intervención, unida a una adecuada monitorización, optimización y manejo hemodinámico perioperatorio con un adecuado remplazo del volumen intravascular y medicamentos vasoactivos; así como agentes inotrópicos que mantengan un óptimo DO₂ y que este llegue a los tejidos para su consumo el principal condicionante pronóstico en este tipo de pacientes.

BIBLIOGRAFIA:

1. Bone C, Roger, Gridzin J, Charles, Balk A, Robert: Sepsis: A New Hypothesis for Pathogenesis of the Disease Process. *Chest* 1997;112:235-43
2. American collage of chest physicans/society of critical care medicine consensus conference. Definitions for sepsis and multiple organ failure, and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: *Critical Care Medicine* 1992;20:864-74
3. Parrillo Joseph E: Pathogenic Mechanisms of Septic Shock. *The New England Journal of Medicine* 1993;328:1471-77
4. Bone C, Roger: Sepsis, the sepsis syndrome, multi-organ failure. *Ann Internal Medicine* 1991;114:332-3.
5. Bunnell Eugene, Parrillo Joseph E: Cardiac dysfunction during septic shock. *Clinics in Chest Medicine* 1996;17:237-48.
6. Practice parameters for hemodynamic support of adult patients with sepsis. *Critical Care Medicine* 1999;27:639-660
7. Reiz S, Mangano DT, Bennett S: Anesthesia and Cardiac disease. Edited by Walter S: Nimmo, David J Rowbotham. 2da ed. 1996, pp 22-73.
8. Lefler Allan M, Martin Julia: Origin of myocardial depressant factor in shock. *American Journal of Physiology*. 1970;218:1423-27.
9. Parrillo Joseph E, Parker Marger M, Natanson Charles, Anthony F. Suffredini, Robert L. Danner, Robert E. Cunnion: Septic shock in Human. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction and therapy. *Annals of Internal Medicine*. 1990;113:227-42.
10. Parker MM, Suffredini AF, Natanson C: Responses of left ventricular function in survivors and nonsurvivors of septic shock: Heart rate as an early predictor of prognosis. *Critical Care* 1987;15: 923-929.
11. Rangel-Fraustro: Dynamics of progression in Sepsis. *CID* 1998;27:185-89.
12. Parker MM: Myocardial dysfunction in sepsis: injury or depression?. *Critical Care Medicine* 1999;27:2035-6.
13. Schneider AJ, Teule GJJ, Groeneveld ABJ: Biventricular performance during volume loading in patients with early septic shock, with emphasis on the right ventricle: A combined hemodynamic and radionuclide study. *American Heart Journal* 1988;116:103-12.
14. Vincent JL, Reuse C, Frank N: Right ventricular dysfunction in septic shock: Assessment by measurements of right ventricular ejection fraction using the thermodilution techniques. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1989;33:34-38.
15. Redl G, Germann P, Plattner H: Right ventricular function in early septic shock states. *Intensive Care Medicine* 1993;19:3
16. Parker Margaret M, Shelhamer James H, Bacharach Stephen L: Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Annals of Internal Medicine*. 1984;100: 483-90.
17. Snell R Jeffrey, Parrillo Joseph E: Cardiovascular dysfunction in septic shock. *Chest* 1991;99: 1000-09.
18. Grocott-Mason RM, Shah AM: Cardiac dysfunction in sepsis: new theories and clinical implications *Intensive Care Medicine*. 1998;24:286-95.
19. Cunnion Robert E, Parrillo Joseph E: Myocardial dysfunction in sepsis. *Critical Care Clinics* 1989;5:99-117.

20. Parker MM, Mc Carthy KE, Ognibene PP, Parrillo JE: Septic shock in human produces similar patterns of left and right ventricular dysfunction and dilatation. *Chest* 1990;97:126-31.
21. Dhainaut J-F, Lanore JJ, de Gournay JM: Right ventricular dysfunction in patients with septic shock. *Intensive Care Medicine* 1988;14:488-91.
22. Sibbald WJ, Paterson NAM, Holliday RL: Pulmonary hypertension in sepsis: Measurement by the pulmonary arterial diastolic-pulmonary wedge pressure gradient and the influence of passive and active factors. *Chest* 1991;99:100-09.
23. Siegel John H, Goldwyn Roger M, Friedman Herman P: Pattern and process in the evolution of human septic shock. *Surgery* 1971;70:232-45.
24. Siegel John H, Cerra Frank B, Coleman Bill: Physiological and metabolic correlations in human sepsis. *Surgery* 1979;86:163-90.
25. Reilly Joseph M, Cunnion Robert E, Burch-Whitman Cynthia: A circulating myocardial depressant substance is associated with cardiac dysfunction and peripheral hypoperfusion (Lactic Acidemia) in patients with septic shock. *Clinics in Chest Medicine* 1989;95:1072-80
26. Cunnion Robert E, Schaer GL, Parker MM, Natanson C, Parrillo JE: The coronary circulation in human septic shock. *Circulation* 1986;73:637-44.
27. Goddard CM, Allard MF, Hogg JC, Walley KR: Myocardial morphometric changes related to decreased contractility after endotoxin. *American Journal of Physiology* 1996; 270:H1446-52.
28. Shah AM, Grocott Mason RM, Pepper CB, Mebaza A, Henderson AH, Lewis MJ, Paulus WJ: The cardiac endothelium: cardioactive mediators. *Progressive Cardiovascular Disease* 1996;39:263-84
29. Spies C, Haude V, Ftzner R: Serum cardiac troponin T as a prognostic marker in early sepsis. *Chest* 1999;113:1055-63.
30. Turner A, Tsamitros M: Myocardial cell injury in septic shock. *Critical Care Medicine* 1999;27:1775-80.
31. Boughner Yu P: Myocardial collagen changes and edema in rats with hyperdynamic sepsis. *Critical Care Medicine* 1997;25:657-62.
32. Suffredini AF, Fromm RE, Parker MM, Brenner M, Kovacs JA, Wesley RA, Parrillo JE: The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. *New England Journal of Medicine* 1989;321:280-87.
33. Danner Robert L, Elin Ronald J, Hoseini Janette M, Wesley Robert A, Reilly Joseph M, Parrillo Joseph E: Endotoxemia in human septic shock. *Chest* 1991;99:169-75
34. Granton JT, Goddard CM, Allard MF, Ven Eeden S, Walley KR: Leukocytes and decreased left ventricular contractility during endotoxemia in rabbits. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine* 1997;155:1977-83
35. McKenna Thomas M, Li Shaohua, Tao Shiyong: PKC mediates LPS and phorbol induced cardiac cell nitric oxide synthase activity and hypocontractility. *American Journal of Physiology* 1995;38:H1891-98.
36. Satoshi Yasuda, Wilbur YWL: Endothelin - 1 ameliorates contractile depression lipopolysaccharide in cardiac myocytes. *American Journal of Physiology* 1997;273:H1403-7
37. Yokoyama T, Rossen RD, Durance W, Hazarika P, Mann DL: Cellular basis for the negative inotropic effects of TNF- α in the adult mammalian heart. *Journal of Clinical Investigation* 1993;92:2303-12.

38. Blackwell TS, Christman JW: Sepsis and Cytokines: current status. *British Journal of anesthesia* 1996;7:110-17.
39. Kumar A, Thota V, Dee L, Olson J, Uretz E, Parrillo JE: Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. *Journal Exp Medicine* 1996;183:949-58.
40. Dinarello Charles A: Proinflammatory and Anti-inflammatory Cytokines as Mediators in the Pathogenesis of septic Shock. *Chest* 1997;112:s321-29
41. Dinarello CA, Thompson RC: Blocking IL 1: Interleukin 1 receptor antagonist in vivo and in vitro. *Immunology Today* 1991;12:404 -10.
42. Aranda Margaret, Pearl G. Ronald: The Biology of Nitric Oxide. *Respiratory Care* 1999;44:156-202
43. Kirkeboen KA, Strand OA: The role of nitric oxide in sepsis an overview. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica Anesthesiology Scandinavica*. 1999;43:275-88.
44. Brady AJ, PA Pooler, Willson SE, JB Warren: Nitric Oxide production within cardiac myocytes reduces their contractility in endotoxemia. *American Journal of Physiology* 1992; 32:H1963-66.
45. Parker MM, Peruzzi W: Pulmonary artery catheter in sepsis/septic shock. *New Horizont* 1997;5:228-32.
46. Bailey James M: Management of the hemodynamically unstable patient. Edited Schwartz Alan Jay, Matjasko Jane, Otto Charles of ASA 1998;49:1-7
47. Tavernier Benoit, Makhotine Oliver, Lebuffe Gilles: Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology* 1998;89:1313-21.
48. Poelaert J, Declereck C, Vogelaers D, Colardyn F, Visser CA: Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock. *Intensive Care Medicine* 1997;23:553-60.
49. Marik Paul E, Varon Joseph: The hemodynamic derangement in sepsis. Implications for treatment strategies. *Chest* 1998;114:854-60.
50. Schremmer Bruno, Dhainaut Jean-Francois: Heart Failure in Septic Shock: Effects of inotropic support *Critical Care Medicine of Medicine* 1990;18;s49-83.
51. Ognibene FP, Parker MM, Natanson C: Depressed left ventricular performance: response to volumen the infusion in patients with sepsis and septic shock. *Chest* 1998;93:903-10.
52. Ognibene FP: Hemodynamic support during sepsis. *Clinic Chest Medicine* 1996;17:279-87.
53. Rackow EC, Falk JL, Fein A: Fluid resuscitation in circulatory shock: a comparison of the cardiorespiratory effects of albumin, hetastarch, and saline infusions in patients with hypovolemic and septic shock. *Critical Care Medicine of Medicine* 1983;11:839-50.
54. Shepard J.N, Brecker S.J, Evans T.W: Beside assessment of myocardial performance in the critically ill. *Intensive Care Medicine* 1994;20:513-21.
55. Pearl Ronlad G: Treatment of Shock *Journal Clinical of anesthesia* 1998;45:75-81
56. Winslow C, Dorinsky PM: Regional blood flow distribution in endotoxin-treated dogs: modification by ibuprofen. *Journal Critical Care* 1994;9:159-68.
57. James Tuchs Schmidt, Fried Jeffrey, Astiz Mark: Elevation of Cardiac Output and Oxygen Delivery Improves Outcome in septic Shock. *Chest* 1992;102:216-21.
58. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB: Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high risk surgical patients. *Chest* 1988;94:1176-86

59. Shoemaker WC, Applel PL, Waxman K: Clinical trial of survivors cardiorespiratory patterns as therapeutic goals in critically ill postoperative patients. *Critical Care Medicine* 1982;10:398-403.
60. Hayes MA, Timmins AC, Yau E: Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *New England Journal of Medicine* 1994;330:1717-22.
61. Van der Linden P, Engelman Gilbert E, de rood M: Adrenergic support during anesthesia in experimental endotoxin shock: norepinephrine versus dobutamine. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica Anaesthesiology Scandinavica* 1991;35:134-40.
62. Regnier B, Raphin M, Gory G: Hemodynamic effects of dopamine in septic shock. *Critical Care Medicine* 1977;3:47-53.
63. Moran JL, O'fathartaigh MS: Epinefrine as an inotropic agent in septic chock: A dose-profile analysis. *Critical Care Medicine* 1993;70-77.
64. Martin C, Papazian L, Perrin G: Norepinefrine or dopamine for the treatment of hiperdynamic septic shock. *Chest* 1993;103:1826-31
65. Lund N, De Asla RJ, Cladis F: Dopexamine hydrechloride in septic shock: Effects on oxygen delivery and oxigenation of gut, liver and muscle. *Journal Trauma* 1995;38:767-75.
66. Palsson J, Ricksten SE, Houltz E: Effects of dopamine, dopexamine and dobutamine on renal excretory function during experimental sepsis in conscious rats. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica de Anesthesiology Scandinavica* 1997;41:392-98.
67. Colardyn FC, Vandenbogaerde JF, Vogelaers DP: Use of dopexamine hydrochloride in patient with septic shock. *Critical Care Medicine* 1989;17:999-1003.
68. Rogiers P, Zhang H: Continuous venovenous hemofiltration improves cardiac perfomance by mechanisms other than tumor necrosis factor-alpha attenuation during endotoxic shock. *Critical Care Medicine* 1999;27:1848-55.
69. Su JY, Bell JG: Intracellular mechanism of action of isoflurane and halothane on striated muscle of rabbit. *Anesthesia Analgesia* 65: 457, 1986.
70. Biebuyck Julien F: Nuevos anestésicos inhalados. *Anesthesiology* 1994;80:906-22.
71. Booke Michael, Armstrong Cathy, Hinder Frank: The effects of propofol on hemodynamics and renal blood flow in healthy and septic sheep, and combined with fentanyl in septic sheep. *Anesthesia Analgesia* 1996;82:738-743.
72. Phillips AS, McMurray TJ, Mirakhur RK: Propofol-fentanyl anaesthesia in cardiac surgery: a comparison in patients with good and impaired ventricular function. *Anesthesia* 1993;48:661-3.
73. Petros A, Benett D, Vallance P: Effect of nitric oxide synthetasa inhibitors in patients with septic shock. *Lancet* 1991;338:1557-58.
74. Park WK, Lynch C, Johns RA: Effect of propofol and thiopental in isolated rat aorta and pulmonary artery. *Anesthesiology* 1992;77:956-63.
75. Vermeyen KM, De Hert SG, Erpels FA, Adriansen HF: Myocardial metabolism during anaesthesia with propofol low dose fentanyl for coronary baypass surgery. *British Journal Anaesthesia* 1991; 66:504-8
76. Worek FS, BlumerG, Zimmerman GJ: Comparison of ketamine and pentobarbital anesthesia with the conscious state in porcine model of Pseudomona aeruginosa septicemia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica Anesthesiology Scandinavica* 1988;32:509-15.
77. Bidwai A.V, Stanley T.H, Graves CL: The effects of ketamine on cardiovascular dynamics during halotane and enflurane anesthesia. *Anesthesia Analgesia* 1975;54:588-92

ESTIA TESTE DO SEDE
 1993
 DE LA
 17
 1993

78. Reich David L, Silvey George: Ketamine: an update on the first twenty five years of clinical experience. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1989;36:186-97.
79. Waxman K, Shoemaker WC, Lippman M: Cardiovascular effects of anesthetic induction with ketamine. *Anesthesia Analgesia* 1980;59:355-8
80. Sprung Juraj, Schuetz Shannono M, Stewart Robert W: Effects of Ketamine on the contractility of failing and non failing human heart muscle in vitro. *Anesthesiology* 1998; 88:1002 - 10
81. Van Lambalgen AA, Van Kraats AA, Mulder MF: High energy phosphates in heart, liver and skeletal muscle of endotoxemic rats. *American Journal Physiology* 1994;266: H1581-87.
82. Schaefer C.F, Biber B, Brackett CC: Choice of anesthetic alters the circulatory shock pattern as gauged by conscious rat endotoxemic. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica anaesthesiology Scandinavia* 1987;31:550-56
83. Smithies M, Yee TH, Jackson L: Protecting the gut and liver in the critical ill: Effects of dopexamine. *Critical Care Medicine* 1994;22:789-95.
84. Hess ML, Hastillo A, Greenfield J: Spectrum of cardiovascular function during gram-negative sepsis. *Program Cardiovascular Disease* 1981;23:279-98
85. Lippmann Maurice, Appel Paul L, Mok Martin S: Sequential cardiorespiratory patterns of anesthetic induction with ketamine in critically ill patients. *Critical Care Medicine* 1983; 11:730-3
86. Preiser Jean Charles, Lejeune Philippe, Roman Alain: Methylene blue administration in septic shock: A clinical Trial. *Critical Care Medicine* 1995;23:259-64.
87. Artucio H, Digenio A, Pereyra M: Left ventricular function during sepsis. *Critical Care Medicine* 1989;17:323-27.
88. Rooke GA, Schwid HA, Shapira Y: The effect of graded hemorrhage and intravascular volume replacement on systolic pressure variation in humans during mechanical and spontaneous ventilation. *Anesthesia Analgesia* 1995;80:925-32
89. Dhainaut JF, Huyghebaert MF, Monsallier JF, Lefevre G: Coronary hemodynamic and myocardial metabolism of lactate, free fatty acids, glucose and ketones in patients with septic shock. *Circulation* 1987;75:533-41
90. Meller-Werdan U, Pfeifer A, Hubner G, Seliger C, Reithmann C: Partial inhibition of protein synthesis by Pseudomona exotoxin a deranges catecholamines sensitivity of cultured rat heart myocytes. *Journal Molecular Cell Cardiology* 1997;29:799-811.
91. Emerson TE, Lindsey DC, Jesmork GJ: Efficacy of monoclonal antibody against tumor necrosis factor alpha in an endotoxemic baboon model. *Circulation shock* 1992;257:387-89.
92. Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD: Negative inotropics effects of cytokines on the heart mediated by ON. *Science* 1992;257:387-89
93. Guillermo Torre-Amione: Expression and Functional Significance of Tumor Necrosis Factor Receptors in Human Myocardium. *Circulation* 1995;92:1486-90
94. Schulz R, Panas DL, Catena R, Moncada S, Olley PM, Lopaschuk GD: The role of NO in cardiac depression induce by interleukin - 1 beta and tumour necrosis factor - alfa. *British Journal Pharmacology* 1995;114:27-34.
95. Ferrari Roberto, Bachetti Tiziana, Confortini Roberta: Tumor Necrosis Factor Soluble receptors in patients with various degree of congestive heart failure. *Circulation* 1995;92:1479-6.

96. Ellrodt AG, Riendinger MS, Kimchi A, Berman DS, Maddahi J, Swan HJC, Murata GH: Left ventricular performance in septic shock: reversible segmental and global abnormalities. *American Heart Journal* 1985;110:402-09.
97. Tokics: Oxygen uptake and central circulation during Ketamine Anaesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica Anaesthesiology Scandcandinavia* 1983;27:318-22.
98. Adams HA: Analgesia and Sedation on patients with sepsis syndrome. *Anaesthesist* 1995;3:s573-9.
99. Ohashi K: Elevated Methemoglobin in patients with sepsis. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica Anaesthesiology Scandinavia* ;42:713-6
100. Poelaert: Left Ventricular Systolic and diastolic function in septic shock. *Intensive Care Medicine* 1997;23:553-60.
101. Larsen B: Effect of intravenous anesthetics on spontaneous and endotoxin - stimulated cytokine response in cultured human whole blood. *Anesthesiology* 1998;89:1218- 22
102. Cecilien-Klinik: E Coli bacteremia-Induced Changes in the skeletal muscle microcirculation varies with anesthetics. *Croat Medicine Journal* 1998;39:392-400.
103. Bauer M: Anaesthesia and perioperative immune function. *Anaesthesist* 1998;47:538-56.
104. Dellinger Petchen E: Use of Scoring System to Assess Patients with Surgical Sepsis.
105. Charles J. Fisher: Recombinant Human Interleukin 1 Receptor Antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome. *JAMA* 1994; 271:1836-43.
106. Roger C Bone: Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1644 -55.
107. Imai T: Anaesthesia effects outcome of sepsis in mice. *Can J. Anaesthes* 1998; 45:360-6
108. Galley H.F: The effect of Midazolam and propofol on interleukin - 8 from human polymorphonuclear leukocytes. *Anesthesia Analgesia* 1998;86:1289-93.
109. Parker M.M: Pulmonary artery catheter in septic/septic shock. *New Horizont* 1997;5: 228-32.
110. Marik PE, Varon J: The Hemodynamic derangement's in sepsis: Implications for treatment strategies. *Chest* 1998;114:854-60.
111. Paul F White: Use of intravenous techniques in Critically Patients. *Intravenous Anesthesia*. 1997 p. 503 - 510.
112. Pettet, Rangel Fraustro, N Li D, Tarara, M, Costigan: Systemic inflammatory responses syndrome, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidity's and outcomes in surgical ICU patients. *Intensive care Medicine* 1995;21:302-09.
113. Shephard, SJ Brecker, TW Evans: Bedside assessment of myocardial performance in the critically ill. *Intensive care Medicine* 1994 20:513-21.
114. Rainer Kohrs, and Marcel ED: Ketamine: Teaching an old drug new ticks. *Anesthesia Analgesia* 1998; 87:1186-93.
115. Fernandez CJ Jr, Akamine N: Cardiac troponin: a new serum marker of myocardial injury in sepsis. *Intensive Care Medicine* 1999;28:1165-68.
116. Piper RD. Myocardial dysfunction in sepsis. *Clinic experimental Pharmacol Physiology* 1998;25:951-4.