

Sepsis, corazón e inotrópicos

Dr. Hugo Zetina Tun,* Dra. María del Carmen Rentería Arellano,*
Dr. Luis Carlos Bonilla Rivera*

RESUMEN

La disfunción cardíaca es frecuente en el shock séptico. En la etapa inicial se ha observado en los sobrevivientes fracción de eyección baja, aumento del volumen diastólico final y dilatación ventricular. Algunos de los mecanismos posibles que producen depresión cardíaca son: isquemia miocárdica, disfunción microvascular, sustancias depresoras circulantes, alteración de las funciones reguladoras del endotelio y disminución de la respuesta a las catecolaminas. El manejo inicial se hace con líquidos, pero debe recordarse que la función ventricular es anormal y por lo tanto la respuesta al empleo de volumen puede no ser satisfactoria. El incremento de la oxigenación a valores supranormales como meta terapéutica es controversial; la disponibilidad de oxígeno aumentada se acompaña de incremento del consumo de oxígeno, pero esto no mejora la sobrevida. Si el empleo de líquidos falla para revertir la hipotensión arterial y la hipoperfusión tisular debe considerarse el uso de inotrópicos y vasopresores. El tratamiento del shock séptico también incluye el uso de antibióticos, drenaje de los focos sépticos, apoyo renal y respiratorio, nutrición, etc.

Palabras clave: Shock séptico, disfunción cardíaca, depresión miocárdica, mecanismos, tratamiento.

El síndrome de sepsis continúa siendo la principal causa de muerte en el ambiente hospitalario; es más frecuente en pacientes inmunodeprimidos (postrasplantados, quimioterapias, terapia de enfermedad de la colágena), de edad avanzada y el uso de antibióticos de amplio espectro que predisponen a infecciones oportunistas y organismos más resistentes.¹

El síndrome de sepsis es una respuesta, no controlada del cuerpo contra organismos nocivos que se manifiesta con taquicardia, fiebre o hipotermia y taquipnea.² El estado de sepsis es grave cuando se

SUMMARY

Cardiac dysfunction is often present in patients with septic shock. Significant myocardial depression has been demonstrated; an initial depressed ejection fraction, increased end-diastolic volume and dilated ventricles has been observed in survivors. Myocardial ischemia, circulating depressant substances, altered regulatory functions of the vascular endothelium and decreased myocardial responsiveness to catecholamines are some of the possible mechanisms by which myocardial depression of septic shock can be explained. The initial treatment of septic shock is fluid resuscitation, but it must be remembered that ventricular performance is not normal and therefore the response to volume infusion may not be as great as might be expected. The increase of oxygen to supra normal values as therapeutic goals is controversial. Increase in oxygen delivery were associated with increase in oxygen consumption, but it do not improve the survival rate. If fluid resuscitation fails to reversed hypotension and inadequate organ perfusion, treatment with inotropes and vasopressors must be considered. The management of septic shock includes antibiotics, drainage of septic foci, renal and respiratory support, nutrition, etc., also.

Key words: Septic shock, cardiac dysfunction, myocardial depression, mechanisms, treatment.

acompaña de disminución de la tensión arterial (TA). Si a pesar de una adecuada resucitación hídrica, se observan datos de disminución de la perfusión tisular es catalogada como choque séptico o choque circulatorio de origen séptico.^{3,4}

El estado de choque séptico se acompaña muchas veces de disfunción orgánica múltiple.⁴ La disfunción cardíaca es frecuente en este síndrome, y el pronóstico de mortalidad depende de la recuperación de esta disfunción¹ (figura 1).

RESPUESTA CARDIOVASCULAR A LA SEPSIS

Inicialmente los mediadores celulares y toxinas bacterianas causan choque circulatorio de tipo distributivo manifestado por disminución de la TA, incre-

* Unidad de Terapia Posquirúrgica del Hospital General del Centro Médico Nacional "La Raza".

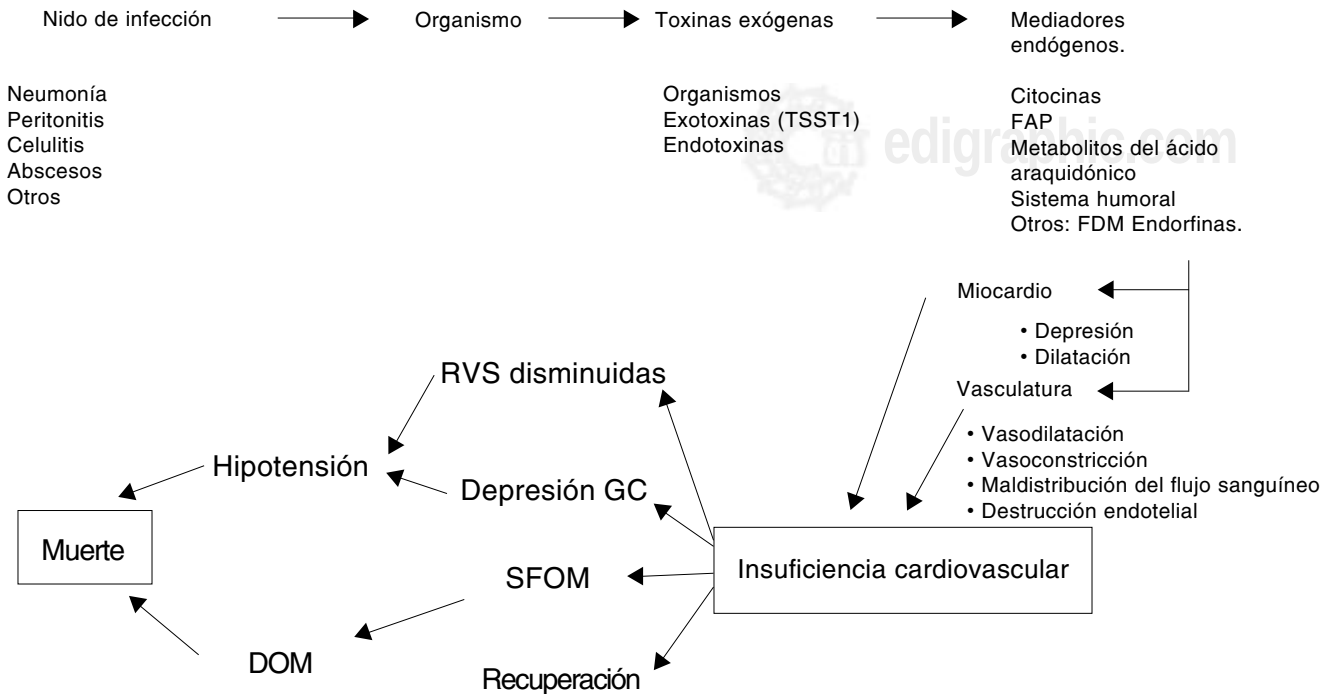


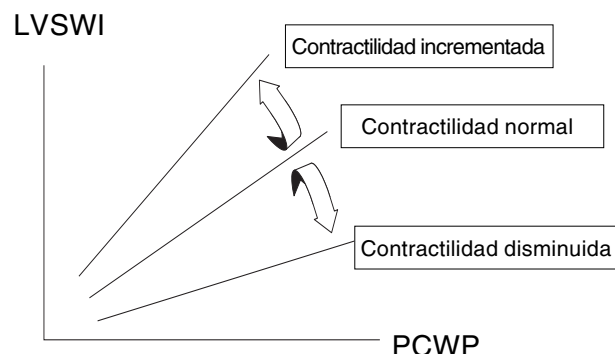
Figura 1. Esquema de la secuencia de la patogenia de la sepsis e insuficiencia cardiovascular.²

mento de la frecuencia cardíaca (FC), disminución de la resistencia vascular sistémica (RVS) e incremento del gasto cardíaco (GC); cuando no se incrementa el GC se debe a hipovolemia y la reanimación hídrica puede mejorar el GC. Posteriormente se agrega el choque circulatorio de origen cardiogénico que se caracteriza por disfunción sistólica y diastólica.^{1,5}

DISFUNCIÓN SISTÓLICA

Durante el choque séptico la taquicardia y la reducción de la poscarga incrementan el GC; sólo en caso de hipovolemia el GC estará disminuido, esto se debe principalmente al mecanismo de Frank-Starling, pero paradójicamente hay depresión miocárdica intrínseca.⁵ Desde 1984 con los trabajos y publicaciones iniciales de Parker, se notó que la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo se caracterizaba por dilatación de las cavidades del ventrículo izquierdo, incremento de los volúmenes intracavitarios, aumento de la complianza del mismo ventrículo y disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Esta disfunción sistólica se inicia en las primeras 24 horas del choque séptico y es reversible en los sobrevivientes en 7 a 10 días. Los cambios hemodinámicos de la disfunción sistólica no se presentan en

forma importante en aquellos pacientes que no sobreviven al choque séptico, por lo que se considera como una medida compensadora del ventrículo izquierdo a la depresión miocárdica durante el choque séptico, con el fin de mantener el GC a través del mecanismo de Frank-Starling.⁵⁻⁷ Por lo tanto los cambios hemodinámicos de la disfunción sistólica son considerados también como factor pronóstico.⁶ El índice del volumen latido (IVL) es a menudo normal, el índice del trabajo latido (ITL) está reducido al igual que la FEVI debido a estos cambios hemodinámicos que sufre el ventrículo izquierdo; así mismo la relación de presión en "cuña" de la arteria pulmonar (PCAP)- ITL se desvía hacia la derecha y hacia abajo denotándose la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.⁵ Los cambios sufridos en el ventrículo izquierdo, también son observados en el ventrículo derecho; se dilata la cavidad y disminuye la fracción de eyección.⁷ Dado lo anterior durante la etapa de reposición de volumen se debería monitorizar la función cardíaca con la relación PCAP-ITL del ventrículo izquierdo (*figura 2*). Teniendo en mente que el GC o índice cardíaco (IC) da una pobre valoración de la función cardíaca intrínseca, se recomienda la monitorización de la FEVI con ecocardiograma.⁵



Relación entre LVSWI (Índice de trabajo latido del ventrículo derecho) y la PWAP (Presión cuña de la arteria pulmonar), para valorar y monitorizar la función contráctil (miocárdica) del ventrículo izquierdo.⁵

Figura 2. Monitoreo de la función ventricular izquierda.

DISFUNCIÓN DIASTÓLICA

No sólo hay disfunción sistólica del ventrículo izquierdo durante el choque séptico, también la hay diastólica, con alteraciones en la relajación y distensibilidad del ventrículo izquierdo, valorados ecocardiográficamente a nivel de la válvula mitral y es debido principalmente al incremento del volumen intracavitario y disfunción diastólica del VI; en los sobrevivientes estas anormalidades se recuperan.^{5,8} Las alteraciones diastólicas son por disminución de la onda E, e incremento de la onda A, denotando alteración de la relajación del VI, tanto en choque séptico o en la sepsis sin choque. Norton demostró alteraciones de esta disfunción diastólica, pero no los correlacionó con la mortalidad.^{8,9} Munt¹⁰ encontró disfunción diastólica del VI manifestado como prolongación del tiempo de desaceleración de la onda E, siendo un predictor independiente de mortalidad en sepsis severa.

MECANISMOS ETIOLÓGICOS

Se han postulado diversas hipótesis para tratar de explicar la disfunción cardíaca en la sepsis pero ninguna ha logrado reunir y satisfacer a plenitud las dudas planteadas. Entre las hipótesis más aceptables tenemos las siguientes (*cuadro 1*):

Isquemia miocárdica

Diversos estudios han demostrado que el flujo sanguíneo coronario no se encuentra reducido, la extracción de O₂ está acortada, comportándose

como cualquier vasculatura sistémica durante la sepsis, la producción de lactato miocárdico no está elevada, ni la producción de fosfatos de alta energía; esta teoría es muy cuestionada.^{5,11}

Disfunción microvascular: Durante el choque de cualquier etiología y durante la reanimación hídrica aparece la disfunción microvascular por acumulación de leucocitos y plaquetas en los capilares, hay fuga de líquidos causando edema intersticial, hay parálisis de la relajación microvascular y producción de radicales libres de O₂ así como producción de sustancias cardiopresoras, todo esto pudiera causar relativa isquemia por alteración del flujo sanguíneo.^{5,12}

Sustancias depresoras del miocardio

Se han detectado varias sustancias derivadas o producidas por bacterias, leucocitos y en el endotelio vascular que han demostrado actividades de depresión miocárdica en relación directa con sus concentraciones séricas. Estos productos podrían actuar en forma sinérgica para ocasionar la depresión miocárdica durante la sepsis, siendo las principales sustancias el factor de necrosis tisular (FNTa) y la interleucina IL-1b.^{1,12,13} Las citocinas tienen un papel bifásico: una inicial, con rápida influencia directa sobre el miocardio que se puede bloquear en los experimentos con animales con anticuerpos anti-FNT a y con bloqueadores de receptores celulares a IL 1b. El otro efecto es tardío secundario a la producción de sintetasa del óxido nítrico y sintetasa de la ciclo-oxigenasa, ambas sustancias producen sustancias depresoras del miocardio. Otra acción de estas citocinas es de reducir el calcio intracelular en el miocito importante para la contracción miocárdica.⁵

Endotelio vascular

Las células endoteliales participan en los trastornos hemodinámicos durante la sepsis por descarga del factor activador de plaquetas (FAP), el cual se ha demostrado en modelos animales, tener un efecto inotrópico negativo.⁵

El endotelio vascular descarga factores cardioactivos con regulación endocrina, tipo paracrina de la función miocárdica; éstas son la endotelina y el óxido nítrico. La endotelina es un potente vasoconstrictor 10 veces más potente que la angiotensina II.¹⁴

El óxido nítrico (NO) es una sustancia que proviene de la sintetasa del óxido nítrico (NOS2), esta enzima normalmente no se encuentra presente en el endotelio vascular coronario, endotelio endocárdico y miocitos cardíacos, pero se manifiesta cuando hay

exposición a diversas citocinas durante la sepsis. El NO causa vasodilatación e hipotensión arterial sistémicas; así mismo incremento de la relajación miocárdica e incremento de la compliance diastólica que llevaría al incremento del volumen diastólico final y aumento de la presión diastólica final del VI. Otro efecto del NO es de ser antagonista de los b-adrenérgicos, lo mismo que induce menor respuesta del miocito al calcio intracelular. Todos estos efectos del NO es por elevación intracelular del 3'5-monofosfato de guanosina cíclico (CGMP).^{1,2,5}

Recientemente se ha aislado una sustancia no identificada aún descargada del endotelio hipóxico, que inhibe el ciclaje de los puentes cruzados miocárdicos, encargados de la contracción del miocito, por inhibición del ATP de la miosina cardiaca activado por la actina.⁵

Alteración de receptores B adrenérgicos

Durante la sepsis es evidente la disminución de la respuesta del miocardio a la estimulación de las catecolaminas. Las catecolaminas para poder hacer su efecto inotrópico positivo primero forman un complejo integrado por el fármaco b-agonista, el receptor de la membrana celular y de la proteína reguladora nucleótido de guanina (proteína N); este complejo es temporal y desestabilizado rápidamente por la GTP descargando GDP, la molécula formada N-GTP cataliza a la molécula de adenil-ciclase, produciéndose AMPc, que es el encargado de los eventos de inotropismo vía la fosforilización de las proteínas intracelulares.¹⁵

La alteración a nivel de los receptores puede llevarse a cabo en cualquier vía antes citada mediante los siguientes mecanismos:

- Competencia por la proteína N
- Fenómeno de taquifilaxia o desensibilización, que depende en forma directa del tiempo y concentración del agonista.
- Down regulation.
- Internalización de receptores b adrenérgicos en la membrana celular.
- Alteración del acoplamiento receptor-ciclase, que puede ser secundario a la endotoxina y la actividad simpático-adrenal.

ALTERACIÓN DEL FLUJO MICROVASCULAR

La respuesta inflamatoria altera en forma importante la hemostasia circulatoria. La oxigenación tisular depende de la satisfacción de la demanda; es decir, de un equilibrio entre la utilización (VO_2) y la oferta de O_2 (IDO_2).

El índice de disponibilidad de oxígeno (IDO_2), depende de la oxigenación sanguínea (CaO_2) y el flujo o gasto cardiaco (GC). Cuando cualquiera de estos parámetros se altera, el IDO_2 baja y el órgano compensa esto con un incremento de la extracción de oxígeno (ERO_2), esto sucede hasta cierto punto en el cual el ERO_2 no se incrementa más y baja conforme desciende el IDO_2 , a esto se le llama disoxia.¹⁶

Durante el estado de choque hay diversificación de flujo no sólo entre los órganos, lo hay también dentro de un mismo órgano.

Cuando el IDO_2 disminuye, se sacrifica el flujo sanguíneo a órganos que son capaces de incrementar la ERO_2 , es decir; no son dependientes del flujo, y se incrementa el flujo hacia órganos con actividad metabólica elevada, como son el cerebro y el corazón. Todo esto por incremento del tono vasomotor simpático. Pero este incremento de flujo al órgano no garantiza que la microvasculatura capilar reciba el suficiente flujo sanguíneo. El flujo microvascular también está sujeto al control de metabolitos vasodilatadores (NO) y es determinado por flujo corriente y no por gradiente de presión, por los esfínteres pre-capilares.¹⁶

Durante la sepsis el tono vasoconstrictor está alterado,¹⁷ y el tono vasodilatador, este último por descarga del óxido nítrico (NO) por el endotelio vascular. También la hiperemia reactiva es bloqueada en los pacientes sépticos así como la capacidad de la microcirculación del músculo esquelético para la distribución de los eritrocitos y por consiguiente la oxigenación tisular.¹⁶

ECOCARDIOGRAFÍA Y FUNCIÓN CARDIACA:

La ecocardiografía es un método útil para la valoración íntegra del funcionamiento del corazón en cualquier tipo de anomalía que sufra este órgano.

Con este método podemos valorar la función sistólica y la función diastólica así como anomalías estructurales intrínsecas y extrínsecas del corazón.¹⁸

Función sistólica: podemos valorar la función sistólica del corazón y a través de la medición de las dimensiones sistólicas y diastólicas en modo M (MM) y bi-dimensional (BD). Siendo más preciso la utilización BD se utiliza la siguiente fórmula para calcular la Fracción de Eyección del ventrículo izquierdo (FEVI):¹⁸

$$FEVI = \frac{(\text{Diámetro diastólico})^3 - (\text{Diámetro sistólico})^3}{(\text{Diámetro diastólico})^3}$$

Normal: > 50%.

Se puede calcular la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo (FRAC) que indica el acorta-

miento que sufren las paredes del ventrículo izquierdo de la sístole a la diástole. Calculándose con la siguiente fórmula:

$$\text{Fr Ac} = \frac{\text{Diámetro diastólico-diámetro sistólico}}{\text{Diámetro diastólico}}$$

Función diastólica: Se valora con Doppler pulsado a nivel de la entrada del ventrículo izquierdo, es decir a nivel de la válvula mitral; normalmente se visualizan dos ondas: la onda E que significa el llenado rápido del ventrículo izquierdo y la onda A que significa el llenado del VI con la contracción auricular. La relación E: A debe ser de 2:1 normalmente, así como su velocidad de desaceleración (VDA) de E normal es de 200 ± 40 mseg (*figura 3*).

Hay 3 tipos de disfunción diastólica.¹⁸⁻²⁰

Grado I: donde se invierte la relación E:A (1:2) y la VDA es mayor de 200 m/seg.

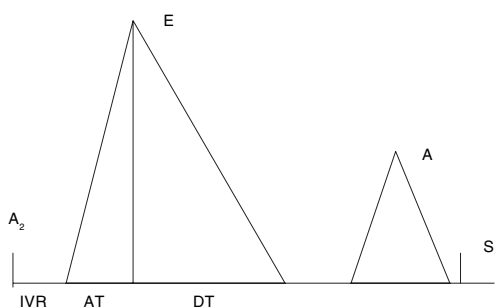
Grado II: aquí la relación E:A y la VDA se conservan pero están pseudonormalizadas.

Grado III: la onda E es más pronunciada y la A casi no se manifiesta, siendo la relación E:A más de 2:1 y la VDA es menor de 200 m/seg.

Grado IV: disfunción diastólica irreversible.²⁰

TRATAMIENTO

El tratamiento del choque séptico con disfunción cardíaca debería enfocarse en un buen so-



IVR: < 40 a. = 69 ± 12 mseg.

IVR: > 40 a. = 76 ± 12 mseg.

DT: 200 ± 32 mseg.

E = 0.85 ± 0.16 m/seg.

A = 0.56 ± 0.13 m/seg.

Flujo mitral en ecografía Doppler pulsado: E = velocidad inicial pico, A = velocidad en tiempo de contracción auricular, A₂ = cierre de válvula aórtica, S₁ = 1er. sonido cardíaco, IVR = periodo de relajación isovolumétrica, AT = tiempo de aceleración, DT = tiempo de desaceleración de E.^{18,19}

Figura 3. Diagrama de curva de velocidad de flujo mitral normal.

Cuadro I. Hipótesis etiológicas de la disfunción cardíaca en sepsis.

Hipótesis	Referencias
Isquemia miocárdica	(5-11)
Disfunción microvascular	(5-12)
Sustancias depresoras del miocardio	(1-12-13)
Disfunción del endotelio vascular	(2-5-14)
Alteración de receptores b-adrenérgicos	(15)

porte cardiovascular.¹ Lo inicial sería corregir la hipovolemia en estos pacientes, la cual se debería monitorizar con una curva de PCAP y LVSWI (*cuadro I*) para evitar el exceso de volumen. Esto incrementará el IC por la Ley de Frank-Starling.⁵ La meta de la terapia hemodinámica es restablecer la perfusión tisular efectiva y normalizar el metabolismo celular.²¹ Los cristaloideos son los líquidos de elección,²² la resucitación con estos líquidos puede requerir cantidades hasta de 4 a 8 litros en 24 horas para alcanzar una presión cuña de la arteria pulmonar entre 12 y 15 mmHg.^{21,23} Los coloides no muestran ventajas sobre los cristaloideos, sólo causan menos edema periférico.²² Con el rescate de fluidos el índice cardíaco se incrementa en un 25-40%.²¹ La hipotensión persistente será manejada con apoyo de vasopresores y la disfunción sistólica del VI con inotrópicos.

INOTRÓPICOS Y VASOPRESORES

Shoemaker, demostró que el VO₂ está incrementado en pacientes sépticos y la duración y magnitud de este déficit se relaciona con disfunción orgánica y mortalidad.²⁴ Así mismo en trabajos posteriores se observó que los pacientes con sepsis que sobreviven al choque séptico con disfunción cardíaca, tienen un IDO₂ e IC mucho mayores que en los no-sobrevivientes;²⁵ además que tratando de alcanzar valores supranormales de estos parámetros mejoró la mortalidad.²⁴⁻²⁶ Las metas del tratamiento del choque séptico con disfunción cardíaca son:

IC = Mayor de 4-5 L/min m²

IDO₂ = Mayor de 600 mL/min m²

VO₂ = De 170 mL/min m^{2,1,5,25-27}

Varios autores están de acuerdo con estas metas a conseguir,²⁵⁻³⁰ pero otros no los avalan, por no haber encontrado mejoría en sus resultados.^{31,32}

Se ha dado más importancia al incremento del VO_2 que a los demás parámetros. La mortalidad disminuyó en aquellos pacientes en que el VO_2 aumentó ya independientemente del incremento del IDO_2 .^{5,24,29,33} El logro de estos valores supranormales es a base del incremento del IDO_2 .

En caso de hipotensión persistente a pesar de la recuperación hídrica se iniciarán los vasopresores b-adrenérgicos, los cuales dependiendo de sus dosis tendrán efectos diferentes (*cuadro II*), siendo la primera elección la dopamina (Dopa) que se utilizará hasta lograr una TAM perfusoria de 80 mmHg o llegar a la dosis máxima permitida de 20 $\mu\text{g/kg/min}$. Si con la dopamina a dosis máxima continúa la hipotensión se iniciará la noradrenalina (NA) que es una catecolamina con propiedades puramente a-adrenérgicos. El tratamiento de la hipotensión con vasopresores no siempre corrige la acidosis láctica,²⁶ la terapia de elevar la TA a expensas de la caída del IC no parece adecuada al menos que se documente mayor flujo a órganos vitales, por ejemplo: el incremento de la TA diastólica aórtica aumenta la perfusión coronaria. La meta es elevar la TAM entre 60-65 mmHg, que es el punto crítico mínimo, debajo del cual la autorregulación a órganos vitales se compromete en forma lineal.²⁴ Teniendo en mente que a dosis elevadas producirá vasoconstricción generalizada con repercusión esplácnica, y renal podría coadyuvar a la disfunción renal y gastrointestinal, la dopamina se deberá reducir, de ser posible, a dosis dopaminérgicas (2-3 $\mu\text{g/kg/min}$) para incrementar el flujo sanguíneo a nivel esplácnico y renal, que puede persistir a pesar de la infusión de un potente vaso-

presor²⁴ y contrarrestar los efectos indeseables de la NA.^{34,35} El flujo esplácnico también mejorará con la adición de dobutamina (Dobuta).^{1,37}

La dopexamina es una catecolamina sintética con propiedades adrenérgicas especiales: b-adrenérgicas potentes y dopaminérgicas, con nulo efecto a adrenérgico, su infusión puede incrementar la perfusión hepatoesplácnica.²⁴ En caso necesario se utilizará la adrenalina, cuando la NA no ha logrado los efectos deseados y dependiendo de su dosis tendrá efectos a o b adrenérgicos¹ por lo que puede mejorar el IDO_2 sin efectos periféricos vasoconstrictores o cardíacos de la NA, además que mejora la contractilidad miocárdica del ventrículo derecho en mayor proporción que la dopa y NA.³⁷ Cuando la TAM es adecuada; a sabiendas de la depresión sistólica del VI valorado por ecocardiografía, se deberá iniciar los inotrópicos catecolamínicos como la dobutamina para mejorar la función sistólica del VI. Además de incrementar el IC IDO_2 y VO_2 , tiene la acción de vasodilatar los capilares que están constreñidos, aumentando el flujo sanguíneo a la microcirculación tisular.²⁵

El incremento del IDO_2 y del VO_2 con la dobutamina es mayor que con la dopamina.^{1,38} Un efecto importante de la dobutamina es que disminuye las presiones de llenado y disminuye el estrés de pared del VI; así mismo no incrementa el líquido o edema a nivel pulmonar.³⁹ El uso de la combinación de NA + dobutamina es superior al uso de la adrenalina o dopamina+NA para mejorar los parámetros hemodinámicos sistémicos y esplácnicos.³⁶ La amrinone es un inotrópico no catecolamínico, inhibe la fosfodiesterasa con los mismos

Cuadro II. Inotrópicos y vasopresores.

Fármaco	Dosis $\mu\text{g.kg}$ Min. ^o	Frec. card. Estimulación b-1	Vasoconstricción Estimulación a-1	Vasodilatación Estimulación b-2	Efecto dopaminérgico
Dopamina	1-10	++	+	++	+++
	10-20	+++	+++	+	0
Noradrenalina	2-10*	+++	++++	0	0
Epinefrina	1-8*	++++	++++	++	0
Fenilefrina	20-200*	0	++++	0	0
Dobutamina	2-20	++	+	+++	0
Amrinone	2-200	++	+	+++	0

Inotrópicos y vasopresores usados en sepsis, sus dosis, efectos y receptores adrenérgicos. (Referencias No 1 y 48).

* Dosis = $\mu\text{g.min}$ (microgramo/minuto)

^o Dosis = $\mu\text{g.kg.min}$. (microgramo/kilogramo de peso corporal/minuto)

Cuadro III. Estrategias presentes y futuras para el tratamiento del paciente con sepsis.

1. Bloquear la acción o descarga de los productos microbianos.
 - Neutralización de los lipopolisacáridos.
 - Neutralización de las toxinas o las paredes celulares bacterianas con inhibidores o anticuerpos.
2. Prevenir la activación de las células responsivas.
 - Bloquear la proteína ligadora de lipopolisacáridos o CD14.
 - Interferir con la cascada de señalización intracelular.
 - Inhibir la acción de los factores de transcripción (factor nuclear- κ B).
3. Inhibir los mediadores secundarios.
 - Citocinas.
 - Óxido nítrico.
 - Mediadores de lípidos.
4. Bloquear la activación de las vías humorales.
 - Inhibición de la coagulación.
 - Inhibición de 1 complemento.
 - Inhibición de las kininas.
5. Prevenir la activación de las células blanco.
 - Neutralización de las moléculas de adhesión (selectina, integrina).
6. Inmunoestimulación.
 - Interferón γ factor estimulador de colonias de granulocitos y de colonias macrófago-granulocitos, I1-12, I1-18.⁴⁷

efectos que la dobutamina por lo que se puede usar en conjunto con los inotrópicos catecolamínicos para mejorar los parámetros hemodinámicos.

La hipotensión sostenida sin respuesta a vasopresores, se debe a la vasodilatación no revertida causada por los mediadores o secundario al incremento de la adrenomedulina,⁴⁰ de ahí que se ha enfatizado en innovaciones terapéuticas para inhibir la acción de estos mediadores como son: inhibidores de los receptores de la IL 1b, inhibidores de la síntesis de FNT- α ,¹ inhibidor de la síntesis del NO con la N-nitr-L-arginina metil ester (L-NAME).⁴¹⁻⁴³ El uso del conjugado de polioxietilén hemoglobina puede afectar la síntesis del NO y del sistema de la endotelina revirtiendo el estado hiperdinámico de la sepsis.⁴¹ La administración de esteroides hidrocortisona puede resultar en un mejoramiento hemodinámico en la sepsis sin correlacionar con una insuficiencia adrenocortical.⁴⁵

La diaspirina cruzada-ligado a la hemoglobina es un potente vasopresor que se está estudiando para revertir la hipotensión sostenida, se necesitan mayores estudios para concluir su aplicación clínica futura.⁴⁶

Otra terapia adjunta sería la inmunomoduladora de las diferentes vías de reacción en el proceso de la sepsis⁴⁷ (cuadro III).

Indudablemente es necesario efectuar un manejo multidisciplinario para tratar de tener un mejor pronóstico de la sepsis, no sólo el soporte cardiovascular y antibióticos y drenaje de los focos sépticos, sino también un buen soporte renal, respiratorio, ventilatorio, nutricional y emocional.¹

BIBLIOGRAFÍA

1. Parrillo J, Bone R. Critical care medicine. In: Natanson C, Hoffman W, Parrillo J. *Principles of diagnosis and management*. Septic shock an multiple organ failure. Ed. USA. Mosby-Year Book Inc 1995:355-374.
2. Parrillo J, Parker M, Natanson C, Suffredini A, Danner R, Cunnion R, Ognibene F. Septic shock en humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med* 1990;113:227-242.
3. Bone R, Grodzin C, Balk R. Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997;112:235-243.
4. Bone R. Immunologic dissonance: A continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiples organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med* 1996;125: 680-687.
5. Grocott-Mason R, Shah A. Cardiac dysfunction in sepsis: New theories and clinical implications. *Intensive Care Med* 1998;24:286-295.
6. Parker M, Shelhamer J, Bacharach S, Green M, Natanson C, Frederick T, Damske B, Parrillo J. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984;100:483-490.

7. Parker M, McCarthy K, Ognibene F, Parrilo J. Right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes, characterize the cardiac depression of septic shock in humans. *Chest* 1990;97:26-31.
8. Jafri S, Lavine S, Field B, Bahorozian MT, Carsoln R. Left ventricular diastolic function in sepsis. *Crit Care Med* 1990;18:709-14.
9. Poelaert J, Declerck C, Vogalaers D, Colardyn F, Visser C. LFT ventricular systolic and diastolic function in septic shock. *Intensive Care Med* 1997;23:553-560.
10. Munt B, Jue J, Gin K, Fenwick J, Tweeddale. Diastolic filling in human severe sepsis: an echocardiographic study. *Crit Care Med* 1998;26:1829-1833.
11. Cunnion R, Schaer G, Parker M, Natanson C, Parrillo J. The coronary circulation in human septic shock. *Circulation* 1986;73(4):637-644.
12. Hinshaw L. Sepsis/septic shock: Participation of the microcirculation: An abbreviated review. *Crit Care Med* 1996;24:1071-1078.
13. Reilly J, Cunnion R, Burch-Withman C, Parker M, Shelhamer J, Parrillo J. A Circulating myocardial depressant substance is associated with cardiac dysfunction and peripheral hypoperfusion (Lactic Acidemia) in patients with septic shock. *Chest* 1989;95:1072-80.
14. Vane J, Angard E. Regulatory functions of the vascular endothelium. *NEJM* 1990;323:27-36.
15. Romano F, Jones S. Characteristics of myocardial β adrenergic receptors during endotoxemia in the rat. *Am J Physiol* 1986;251:R359-R364.
16. Hollenberg S, Tangora J, Piotrowsky M, Easington C, Parrillo J. Impaired microvascular vasoconstrictive responses to vasopressin in septic rats. *Crit Care Med* 1997;25:869-873.
17. Vallet B. Vascular reactivity and tissue oxygenation. *Intensive Care Med* 1998;24:03-11.
18. Feigenbaum H. Ecocardiografía. En: *Evaluación ecocardiográfica de las cavidades cardíacas*. 5ª Ed. Argentina: Ed. Médica Panamericana 1994:132-176.
19. Nishimura R, Abel M, Hatle L, Tajik AJ. Assessment of diastolic function of the heart: background and current applications of Doppler echocardiography. Part II. Clinical studies. *Mayo Clin Proc* 1989;64:181-204.
20. Nishimura R, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of the left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's rosetta stone. *JACC* 1997;30(1):08-18.
21. International task force of membership of the society of critical care medicine. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. Special articles. *Crit Care Med* 1999;27(3):639-656.
22. Dellinger RP. Bacterial sepsis and septic shock. Current therapy for sepsis. *Infectious Dis Clin of North Amer* 1999; 13(2):495-509.
23. Wheeler A, Bernard G. Treating patients with severe sepsis. Current concepts. *NEJM* 1999;340(3):207-214.
24. Shoemaker W, Appel P, Kram H. Role of debt in the development of organ failure sepsis, and death in high-risk surgical patients. *Chest* 1992;102:208-215.
25. Shoemaker W, Appel P, Kram H, Duarte D, Harrier D, Ocampo H. Comparison of hemodynamic and oxygen transport effects of dopamine and dobutamine in the critically ill surgical patients. *Chest* 1989;96:120-126.
26. Tuchschimidt J, Fried J, Astiz M, Rackow E. Elevation of cardiac output and oxygen delivery improves outcome in septic shock. *Chest* 1992;102:216-20.
27. Boyd O, Grounds M, Bennett D. A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients. *JAMA* 1993;270:2699-2707.
28. Shoemaker W, Appel P, Kram H, Waxman K, Lee T. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest* 1988;94:1176-86.
29. Hayes M, Yau E, Timmis A, Hinds C, Watson D. Response of critically ill patients to treatment aimed at achieving supranormal oxygen delivery and consumption. Relation to outcome. *Chest* 1993;103:886-95.
30. Shoemaker W, Appel P, Kram H, Bishop M, Abraham E. Temporal hemodynamic and oxygen transport patterns in medical patients. *Septic Shock Chest* 1993;104:1529-36.
31. Heyland D, Cook D, King D, Kernerman P, Brun-Buisson C. Maximizing oxygen delivery in critically ill patients: A methodologic appraisal of the evidence. *Crit Care Med* 1996;24:517-24.
32. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, Fumagalli R. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 1995;333:1025-32.
33. Hayes M, Timmins A, Yau E, Watson D, Hinds C. Oxygen transport patterns in patients with syndrome of septic shock: Influence and relationship to outcome. *Crit Care Med* 1997;25:926-936.
34. Meier-Hellmann A, Bredle D, Reinhart K. The effects of low-dose dopamine on splanchnic blood flow and oxygen uptake in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 1997;23:31-37.
35. Richer M, Robert S, Lebel M. Renal hemodynamics during norepinephrine and low dose dopamine infusions in man. *Crit Care Med* 1996;24:1150-156.
36. Levy B, Bollaert P, Charpentier C, Nace L, Audibert G, Auer Ph, Nabet P, Larcan A. Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: A prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 1997;23:282-87.
37. Tulzo Y, Seguin P, Gacouin A, Camus C, Suprin E, Joannic E, Thomas R. Effects of epinephrine on right ventricular function in patients with severe septic shock and right ventricular failure: A preliminary descriptive study. *Intensive Care Med* 1997;23:664-670.
38. Hanneman L, Reinhart K, Grenzer O, Meier-Hellmann A, Bredle D. Comparison of dopamine and dobutamine and norepinephrine for oxygen delivery and uptake in septic shock. *Crit Care Med* 1995;23:1962-1970.
39. Knok J, Youn Y, Lalonde Ch, Demling R. Effect of dobutamine on oxygen consumption and fluid and protein losses after endotoxemia. *Crit Care Med* 1991;19:525.
40. Nishio K, Akai Y, Murao Y, Doi N, Ueda S, Tabuse H, Miyamoto S, Dohi K, Minamino N, Shoji H, Kitamura K, Kangawa K, Matsuo H. Increased plasma concentrations of adrenomedullin correlate with relaxation of vascular tone in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1997;25:953-957.
41. Avautuur J, Tutein R, Van Bodegom J, Bruining H. Prolonged inhibition of nitric oxide synthesis in severe septic shock: A clinical study. *Crit Care Med* 1998;26:660-67.
42. Freeman B, Zeni F, Banks S, Eichacker P, Bacher J, Garvey E, Tuttle J, Jurgensen C, Natanson Ch, Danner R. Response of the septic vasculature to prolonged vasopressor therapy with N^ω-monomethyl-L-arginine and epinephrine in canines. *Crit Care Med* 1998;26:877-886.
43. Hellyer P, Johnson L, Olson N. Effect of N^ω-nitro-L-arginine-methyl-ester on cardiopulmonary function and biosynthesis of cyclooxygenase products during porcine endotoxemia. *Crit Care Med* 1997;25:1051-1058.

44. Bone H, Schenarts P, Booke M, McGuire R, Harperr D, Traber L, Traber D. Oxalated pyridoxaklated hemoglobin polyoxyethylene conjugate normalizes the hyperdynamic circulation in septic sheep. *Crit Care Med* 1997;25:1010-1018.
45. Boliaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A. Reversal of late septic shock with supra-physiologic dosis of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998;26:645-650.
46. Reah G, Bodenham A, Mallick A, Daily E, Przybelski R. Initial evaluation of diaspiri cross-linked hemoglobin (DCL-HB™) as a vasopressor in critically ill patients. *Crit Care Med* 1997;25:1480-1488.
47. Baumgartner JD, Calandra T. Treatment of sepsis. Past and future avenues. *Drugs* 1999;57(2):127-132.
48. Opie L. Fármacos en cardiología. En: Marcus F, Opie L, Sonnenblick E, Chatterjee K editores. *Digital y otros agentes inotrópicos*; 4ª. Ed. México: MacGraw-Hill-Interamericana 1995:157-185.

Correspondencia:
Dr. Hugo Zetina Tun
Jacarandas y Vallejo s/n
Col. La Raza
Deleg. Azcapotzalco
C.P. 02990, México, D.F.