



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín del Hospital Clínico**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de Ciencias Médicas**. Este tiene el propósito de evidenciar la evolución del contenido y poner a disposición de nuestra audiencia documentos académicos originales que han impulsado nuestra revista actual, sin embargo, no necesariamente representa a la línea editorial de la publicación hoy en día.

S H O C K

Dr. Waldemar Badía C.

El shock es un síndrome provocado por diversas etiologías primarias que, a través de mecanismos un poco diferentes para cada caso especial, llevan todos a un lugar común : la insuficiencia aguda del aparato circulatorio que impide el aporte normal de O₂ requerido por los tejidos. En el Boletín N° 18 analizamos los aspectos hemodinámicos y de transporte de O₂, por lo cual ahora sólo veremos algo sobre la etiología, las alteraciones hemodinámicas y bioquímicas que se van desarrollando a medida que avanza el síndrome y, por último, algunos principios fisiopatológicos de su tratamiento.

ETIOLOGIA

A continuación mencionaremos cuatro etiologías primarias por las cuales se puede llegar a una insuficiencia circulatoria aguda.

1. Hipovolemia

Si un animal de experimentación es sometido a una sangría que lleve su presión arterial media a 40 mm Hg (equivalente a un sangramiento de un 70 % de su volemia) y se le mantiene así por 2 horas, al

reinfundírsele la sangre se apreciará los siguientes efectos :

- a) la reinfusión no logra recuperar la presión arterial a nivel normal, o bien lo hace por sólo breves minutos
- b) las alteraciones hemodinámicas producidas por el sangramiento no mejoran, sino que por el contrario se van acentuando, especialmente en lo que al descenso del débito cardíaco se refiere, y
- c) aparecen o se acentúan progresivamente una serie de alteraciones metabólicas que llevan al animal a la muerte. Este es el proceso del denominado shock post-hemorrágico, estandarizado por Wiggers en 1942 (2, 3) y que con algunas variables de detalle propuestas por otros investigadores (Fine, Page, Walcott, etc.) continúa hasta nuestros días, siendo uno de los métodos de elección en el estudio experimental del shock.

Las mismas alteraciones hemodinámicas y metabólicas, que serán analizadas más adelante con mayor detalle, se producen cuando se suelta un torniquete que ha estado isquemando por 12 horas las extremidades inferiores de un perro de experimentación, lo cual constituye el shock por torniquete, que es otro medio estandarizado para el shock experimental. Hay otros medios estandarizados como son : shock post-traumático, shock por quemaduras, shock por peritonitis, shock por oclusión intestinal, shock por pancreatitis aguda, shock por torsión intestinal, shock por deshidratación hipotónica, shock por insuficiencia suprarrenal aguda, etc., etc.

En todos los casos mencionados, muy similares a los que se presentan en clínica, la catástrofe metabólica se inicia principalmente por una disminución de la volemia, ya sea de sangre total, plasma o líquido extracelular. En algunos de ellos es posible que haya otros factores agregados, tales como tóxicos o sépticos (por ejemplo en quemaduras, peritonitis, etc.), pero cuya participación en la iniciación del shock es difícil evaluar.

2. Toxemia

Un segundo tipo de etiología está representado por sustancias tóxicas, especialmente de origen bacterial. Si a un perro de experimentación se le inyecta endovenosamente un extracto lipoproteico proveniente de las paredes de bacilos Gram-negativos (bacilo Coli) o bien exotoxina de cocáceas Gram-positivas (estafilococos), se provoca igualmente alteraciones hemodinámicas y metabólicas que progresivamente llevan a la muerte. Es el shock tóxico o séptico.

3. Cardiogénico

Un tercer tipo de etiología es aquélla que produce como primera manifestación una deficiencia en el bombeo de sangre por el ventrículo izquierdo. Si a un animal se le ocluye bruscamente una coronaria, el trabajo sistólico por minuto disminuye a menos de 20 gr-metro por m² de superficie, y el débito sistólico por minuto a menos de 2 litros por m², lo cual desencadena alteraciones hemodinámicas y metabólicas similares a los casos anteriores. Es el shock cardiogénico.

Modalidades de este tipo de shock son aquéllos en que el débito cardíaco disminuye por presentarse brusca - mente un obstáculo en el llene ventricular izquierdo: embolía pulmonar masiva y tamponamiento pericárdico. En estos dos casos hay algunas particularidades hemodinámicas características, tales como una gran elevación de la presión venosa central y en el caso de un tamponamiento pericárdico, una gran disminución de la complacencia de todas las cavidades cardíacas, debido a la imposibilidad de distensión de ellas. Otra modalidad es la producida por severas anomalías del ritmo, ya sea por bradicardia extrema, por flutter auricular 2 : 1, ó por una taquicardia extrema.

En los últimos años se ha descrito el "síndrome de bajo débito" (4), como una complicación post-operatoria de las intervenciones cardíacas sometidas a circulación extracorpórea y cardiotoromía, siendo muy frecuente en la corrección de la tetralogía de Fallot. El extremo descenso del débito se debe en parte a la atonía de la zona que circunscribe la cardiotoromía, en parte a la falta momentánea de adaptación a las nuevas condiciones anatómicas producidas por la corrección y en parte a la puesta en juego de los sistemas vasopresores (catecolaminas, hipertensina, etc.). Le Pailleur (5) afirma que cuando el índice cardíaco (normal: 3.2 a 3.6 litros por minuto por m²) baja de 2.1 lt/min/m² hay aumento importante de catecolaminas circulantes y probablemente también de hipertensina II, vasopresina, prostaglandinas, etc., que se traduciría en una elevación de la presión arterial media y una disminución aún más acentuada, por esta razón, del débito sistólico izquierdo. Este concepto de "síndrome de bajo débito" creemos que puede ampliarse englobando numerosas causas que, sin llegar en un primer momento a desencadenar todas las alteraciones hemodinámicas y metabólicas

cas propias del estado de shock, pueden llegar a ellas si no se realiza una terapéutica adecuada.

4. Vasoconstricción periférica

Un cuarto tipo de etiología de shock podría ser considerado aquél producido por una vasoconstricción mantenida. Si a ciertas especies de animales, incluyendo el hombre, se le administra una infusión prolongada de noradrenalina, se provoca alteraciones hemodinámicas y metabólicas (anoxia tisular, acidosis metabólica, descenso de la pO_2 venosa central, aparición en el plasma de fermentos endocelulares, etc.), que pueden llevar progresivamente a la muerte. Sin embargo, en otros animales (conejo por ejemplo), la muerte es más precoz y debida a edema pulmonar agudo. En esos casos las alteraciones metabólicas se desencadenan por la anoxia tisular isquémica debida a la vasoconstricción.

FISIOPATOLOGIA

A pesar de la enorme cantidad de datos aportados por miles de trabajos clínicos y experimentales acerca del shock, aún no está precisado en forma absoluta el mecanismo íntimo de la progresión de este síndrome hasta llegar a su irreversibilidad, así como tampoco la causa precisa de las complicaciones que pueden desarrollarse después de un shock recuperado, tales como la insuficiencia renal aguda, el pulmón de shock, la insuficiencia hepática, etc.

El esquema clásico del "feed-back positivo" o círculo vicioso que se crea en la progresión del shock continúa siendo válido hoy día (Figura N° 1).

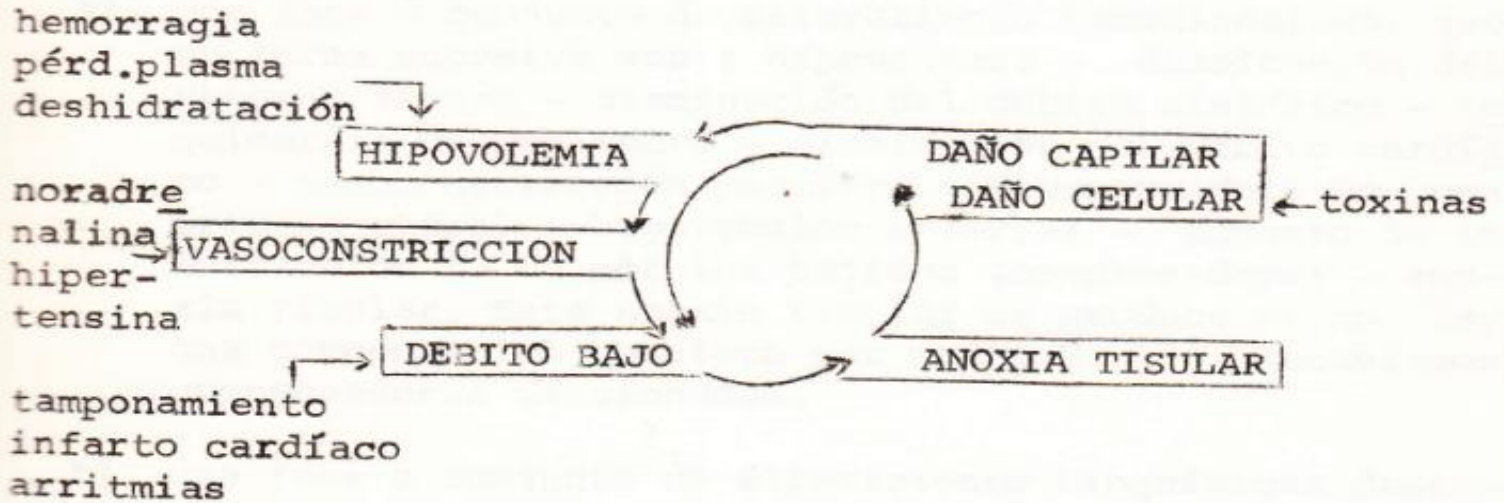


FIGURA 1

A este círculo, que progresivamente va deteriorando la hemodinámica y a las células en general, se puede entrar por cualquier punto: por una hipovolemia (shock hemorrágico), por un descenso del débito cardíaco (daño cardiogénico), por una vasoconstricción prolongada (eclampsia) o por un daño capilar y celular (shock séptico). Si la causa inicial o primaria continúa actuando en el tiempo y los mecanismos de autorregulación orgánica no son capaces de compensar el déficit o la alteración producida, se produce el "feed-back positivo", progresando la hipovolemia, la caída del débito cardíaco y las lesiones de las membranas capilar y celular, terminando en la muerte del organismo.

En la progresión del shock podríamos distinguir dos fases:

- a) una fase o conjunto de alteraciones hemodinámicas, que en forma sucesiva son : hipovolemia - disminución del retorno venoso - disminución del débito sistólico - taquicardia compensadora - disminución del débito cardíaco - vasoconstricción periférica (compensadora en una primera etapa) - hipotensión arterial - aumento de la extracción de O₂ por los tejidos (compensadora) - anoxia tisular. Esta anoxia tisular se produce si no hay una compensación completa por medio de los mecanismos compensadores mencionados.
- b) una fase o conjunto de alteraciones bioquímicas desencadenada por la anoxia tisular o por sustancias tóxicas de origen bacteriano. Estas alteraciones fundamentalmente son : alteración de la membrana celular - depleción de ATP de las mitocondrias con agotamiento de la energía celular - predominio del catabolismo anaeróbico con aumento del ácido láctico - ruptura de los lisosomas con salida de fermentos endocelulares hacia el líquido extracelular - formación de péptidos vasoactivos y coágulo-activos - bioaminas y prostaglandinas.

Paralelamente a estas dos fases fisiopatológicas el síndrome de shock se acompaña, en general, de una respuesta neurohormonal de la neuro y adenohipofisis, de la médula y corteza suprarrenal, del sistema nervioso simpático, del riñón (producción de renina), etc. Esta respuesta neurohormonal provoca un primer grupo de cambios metabólicos, que no son característicos del shock, sino que se producen como reacción orgánica ante cualquier stress al cual debe adaptarse el organismo y fueron sintetizados hace ya 40 años por Hans Selye en la denominada Reacción de Alarma del Síndrome General de Adaptación (6) y cuyo contexto continúa vigente.

Cambios metabólicos propios de la Reacción de Alarma

Aunque de todos conocidos, creemos conveniente recordar someramente cuáles son los principales cambios metabólicos que acompañan a cualquier stress y por lo tanto al shock. Se caracterizan por un hipercatabolismo celular, que está en íntima relación con la descarga de hormonas (adrenalina, grupo corticoides y probablemente prostaglandinas) a una hiperfunción hipotálamo-hipofiso-corticosuprarrenal y del sistema nervioso simpático. Entre los signos que demuestran un hipercatabolismo celular tenemos :

- hipermetabolismo y aumento del consumo de O_2 en un 30 a 40 % sobre el valor normal. En las etapas finales del shock se produce una disminución del consumo de O_2 debido probablemente a la exclusión total o parcial de territorios isquémicos
- hiperglicemia inicial seguida de hipoglicemia final
- depleción del glucógeno hepático
- aumento del ión PO_4 en la sangre
- aumento del ácido láctico y pirúvico, especialmente el primero
- aumento de cuerpos cetónicos en la sangre
- aumento de NNP, aminoácido y polipéptidos
- aumento del ión SO_4
- disminución del ácido ascórbico en orina, plasma y suprarrenales. Hacen excepción los animales que sinteti-

zan el ácido ascórbico (ratas y otros), en que hay un gran aumento de esta vitamina.

Entre los signos de hiperaldosteronismo, que no aparecen si hay insuficiencia suprarrenal, tenemos :

- disminución de Na en plasma y orina
- aumento de K en plasma y orina

Como signos de un aumento del HAD tendremos :

- disminución de la diuresis
- aumento del agua intersticial

El análisis especializado de sangre demuestra un aumento del HAD (normal 5 uU/ml) de más de 10 veces su valor normal, de la adrenalina (normal 0.5 uU/ml) y de la noradrenalina (normal 2 a 5 uU/ml) de hasta 50 veces, de la hidrocortisona plasmática (normal 15 gamas por ciento) de 4 a 5 veces, y de la renina-hipertensión de varias veces su valor normal (7).

Dentro de las alteraciones hemodinámicas debemos mencio -
nar :

La Volemia (normal : 70 ml/kg)

Está disminuída. Esta disminución es obvia en aquellos casos en que la causa primaria es la hemorragia, la pérdida de plasma (quemaduras, peritonitis, politraumatizados) o deshidratación aguda. En otros tipos de shock (infarto

miocárdico, sepsis, etc.), la hipovolemia comienza después de algunas horas como fenómeno secundario, es progresiva y puede llegar hasta un 30 % del valor normal. La huída de líquido del intravascular se debería a secuestraciones en territorio con circulación lenta, a salida de plasma por alteración de la permeabilidad capilar y aumento del agua intracelular. En ocasiones la volemia puede ser normal en cuanto a valores absolutos, pero disminuída en forma relativa, por estar ampliado el continente, como sucede en los casos en que hay una dilatación de los capilares (reacción histamínica), en la ectasia esplácnica y en la vasodilatación por anestesia espinal. En estos últimos ejemplos se hablará de una hipovolemia relativa.

El débito cardíaco (normal : 3.000 por minuto/m²)

Está disminuído prácticamente en casi todos los estados de shock que se ven en cirugía, pudiendo llegar a ser un 25 % del valor normal. Hace excepción la etapa inicial de algunos shock sépticos, en que puede haber un aumento del débito. La disminución se hace casi exclusivamente a expensas del débito sistólico, el que puede llegar a menos de 10 ml por latido (normal : 70 ml/latido), lo cual hace que el pulso sea filiforme, la presión de pulso (diferencia entre presión sistólica y diastólica) sea pequeña y la presión arterial muchas veces imposible de tomar. En este último caso se habla erróneamente de presión cero, pero lo que en realidad existe es una muy pequeña presión de pulso.

La resistencia (impedancia) periférica (normal : 1.250 dinas x seg x cm⁻⁵)

En la gran mayoría de los estados de shock está aumentada hasta el doble o más del valor normal. Sin embargo, en algunos casos puede estar normal o disminuída. El aumento de la resistencia periférica se debe en gran parte a una vaso

constricción por descarga de catecolaminas y de otras sus tancias vasoconstrictoras (vasopresina, hipertensina II, etc.) y puede llegar a mantener una presión media normal por un tiempo prolongado, enmascarando de esta forma un dé bito bajo.

Hay que tener presente que la viscosidad sanguínea, factor hemodinámicamente muy pequeño cuando la circulación está normal, puede llegar a constituir un parámetro importante en el aumento de la impedancia cuando el débito está disminuído, especialmente si hay hemoconcentración y acido - sis.

La presión arterial sistémica media (normal : 85 a 90 mm Hg)

Está frecuentemente descendida ; igualmente lo está la pre sión sistólica, diastólica y la presión de pulso. Sin embargo, insistimos que la presión media y la presión sistó lica pueden estar en un nivel normal a pesar de que haya un débito muy bajo y debido a una resistencia periférica alta.

La presión venosa central (normal : 10 cm de H₂O en cava extratorácica, 6 cm H₂O en cava intratorácica, 4 cm H₂O en aurícula)

Está disminuída si hay hipovolemia. Sin embargo, puede es tar normal o alta, incluso con volemia normal, o discreta mente baja, cuando hay una falla cardíaca total o una vasoconstricción del territorio pulmonar. Hay que tener pre sente además que no siempre hay paralelismo entre la PVC y el volumen circulatorio, ya que se ha demostrado que en el shock hemorrágico hay una veno constricción que, al dis

minuir la capacitancia del territorio venoso enmascararía la hipotensión venosa de una hipovolemia (8).

La resistencia arteriolar pulmonar (normal : 150 dinas x
cm x seg⁻⁵)

Está muy frecuentemente aumentada, pudiendo llegar a ser cinco veces su valor normal.

La presión arterial pulmonar (normal : 15 mm Hg)

Está elevada, salvo en las ocasiones en que haya hipovolemia importante (9). Esta hipertensión es uno de los fenómenos hemodinámicos más estudiados últimamente, especialmente en shock séptico, en que se manifiesta en forma precoz e intensa. Igualmente aparece en el período de reinfusión del shock hemorrágico experimental. El aumento de la resistencia pulmonar disminuye obviamente el retorno venoso al ventrículo izquierdo, siendo probablemente una causa importante del descenso del débito del ventrículo izquierdo (ver Tema VII "Función ventricular", pág. 205 del Boletín 18).

La hipertensión de la arteria pulmonar en el shock se creyó que se debía al fenómeno general de descarga de catecolaminas e hipertonía simpática, lo cual puede ser verdadero sólo en algunas especies animales. Posteriormente pensamos que el fenómeno se podía deber a la acidosis importante de la sangre venosa central, que llega al pulmón desde la periferia y que en algunos animales provoca intensa vasoconstricción arteriolar pulmonar (hemos demostrado que durante una circulación insuficiente la sangre venosa se devuelve al pulmón con una PCO₂ alta y por lo tanto un pH muy ácido) (10). En los últimos años han aparecido por lo menos cinco nuevas causas posibles que pueden ser las responsables del aumento de la resistencia pulmonar :

- a) polipéptidos del tipo de la quinina y fibrinogenopéptidos (9)
- b) bioaminas del tipo de la histamina y serotonina (sólo en algunas especies animales)
- c) prostaglandinas, especialmente la F alfa 2
- d) conglomerados plaquetarios y eritrocitarios ("sludge")
- e) Microémbolos de fibrina, que junto con los conglomerados plaquetarios y eritrocitarios serían "filtrados" en la red pulmonar, bloqueando las arteriolas pulmonares y aumentando así la resistencia, y por ende la presión de la arteria pulmonar.

La actual controversia que existe en la actualidad en determinar la importancia que tendría cada uno de los factores mencionados en la producción de la hipertensión de la arteria pulmonar en el shock humano se puede deber a la diferente respuesta que se presenta en cada tipo de shock y en cada especie animal ante las sustancias y fenómenos mencionados, no pudiéndose extrapolar al hombre los resultados experimentales realizados en animales.

El fenómeno llamado "sludge" o de agregación eritrocitaria es muy frecuente en el shock y se le ha dado enorme importancia como participación en los trastornos de la microcirculación y desencadenamiento de la anoxia tisular. Es provocado por diversas causas : flujo lento, irrupción en la circulación de productos de desintegración tisular, alteración de la proporción de las proteínas plasmáticas, tales como aumento de proporción de globulinas y fibrinógeno, etc. Entre los trastornos microcirculatorios producidos por el "sludge" en el shock está el bloqueo de ciertos capila-

res, la perfusión de otros capilares sólo por plasma desprovisto de eritrocitos y la desaparición del efecto sigma o de Fahraeus-Lindqvist (corriente axial rápida, por donde van los elementos figurados). Todos estos fenómenos favorecen la anoxia tisular (12).

Dentro de las alteraciones bioquímicas debemos mencionar:

La pO₂ venosa (normal : 40 mm Hg a PH 7.40)

Desciende, pudiendo llegar a 20 ó menos en los shock graves, a pesar de haber una pO₂ arterial normal (13).

La saturación de la Hb de sangre venosa central : (normal: 73 % en sangre venosa atrial)

Desciende proporcionalmente a la caída del débito cardíaco, pudiendo llegar a 15 % ó menos (13).

La pCO₂ venosa central (normal : 44 mm Hg)

Asciende, pudiendo llegar a 100 ó más a pesar de haber una pCO₂ arterial normal o baja (13).

El pH venoso central (normal : sólo 0.02 más bajo que el pH arterial)

Es mucho menor que el pH arterial, pudiendo diferir en 0.1 ó más unidades con el pH arterial (10).

El ácido láctico (normal : 1.22 mEq/l)

Aumenta hasta cuatro veces su valor normal, siendo este aumento proporcional a la gravedad del shock e inversamente proporcional a la recuperabilidad. El índice ácido láctico/ácido pirúvico (normal : 5), que elimina las causas de error proveniente de un alza de ácido láctico por otros mecanismos (ejercicio, hiperventilación, administración de lactato, etc.), sube a 10 ó más.

Hay acidosis metabólica, generalmente coincidente con alcalosis respiratoria (compensatoria), siendo esa proporcional a la anoxia tisular. Puede enmascararse con el tratamiento a base de bicarbonato o lactato.

Los seis índices anteriores indican una anoxia tisular y un predominio del catabolismo anaeróbico. En un principio, la mayor "extracción" de O₂ por los tejidos, demostrado por una caída de la pO₂ y de la saturación de la Hb de la sangre venosa, logra compensar la disminución del débito cardíaco, pero posteriormente los tejidos caen en una deuda de O₂, apareciendo la acidosis láctica, disminuyendo la función celular y dañando sus microestructuras (membrana, mitocondrias, microsomas, lisosomas, etc., etc.). Sin embargo, hay que recordar que no sólo la anoxia puede dañar la célula, sino que también ciertas toxinas bacterianas pueden hacerlo de partida.

La alteración de la función celular se manifiesta, desde las primeras etapas del stress, con cambios de la membrana celular que da salida a K y entrada a Na. Por otra parte se ha demostrado la salida de la célula de ATP, ADP y de fermentos endocelulares, especialmente proteasas, fosfatasa, lactodehidrogenasa, transaminasas, beta-glucoroní

dasa, leucini laminopeptidasa, aril-sulfatasa, catepsinas, etc. Desde los trabajos de Duve se sabe que tales fermentos, especialmente los hidrolizantes, están en las células en unos organelos corpusculares, los lisosomas, encerrados en una membrana lipoproteica, y que realizan una función digestiva intracelular. Se podría decir que son micropáncreas intracelulares. Al parecer, muchas causas "labilizan" la membrana lisosómica, dando salida a los fermentos hacia el líquido extracelular. Entre las causas de "labilización" de la membrana lisosómica están la anoxia y ciertas toxinas bacterianas. Por lo contrario, los corticoides, los derivados fenotiazínicos, los aspirínicos, tenderían a estabilizar la membrana lisosómica y a evitar la activación de los fermentos lisosómicos.

Aparición de fermentos endocelulares, polipéptidos, bioaminas, prostaglandinas en plasma

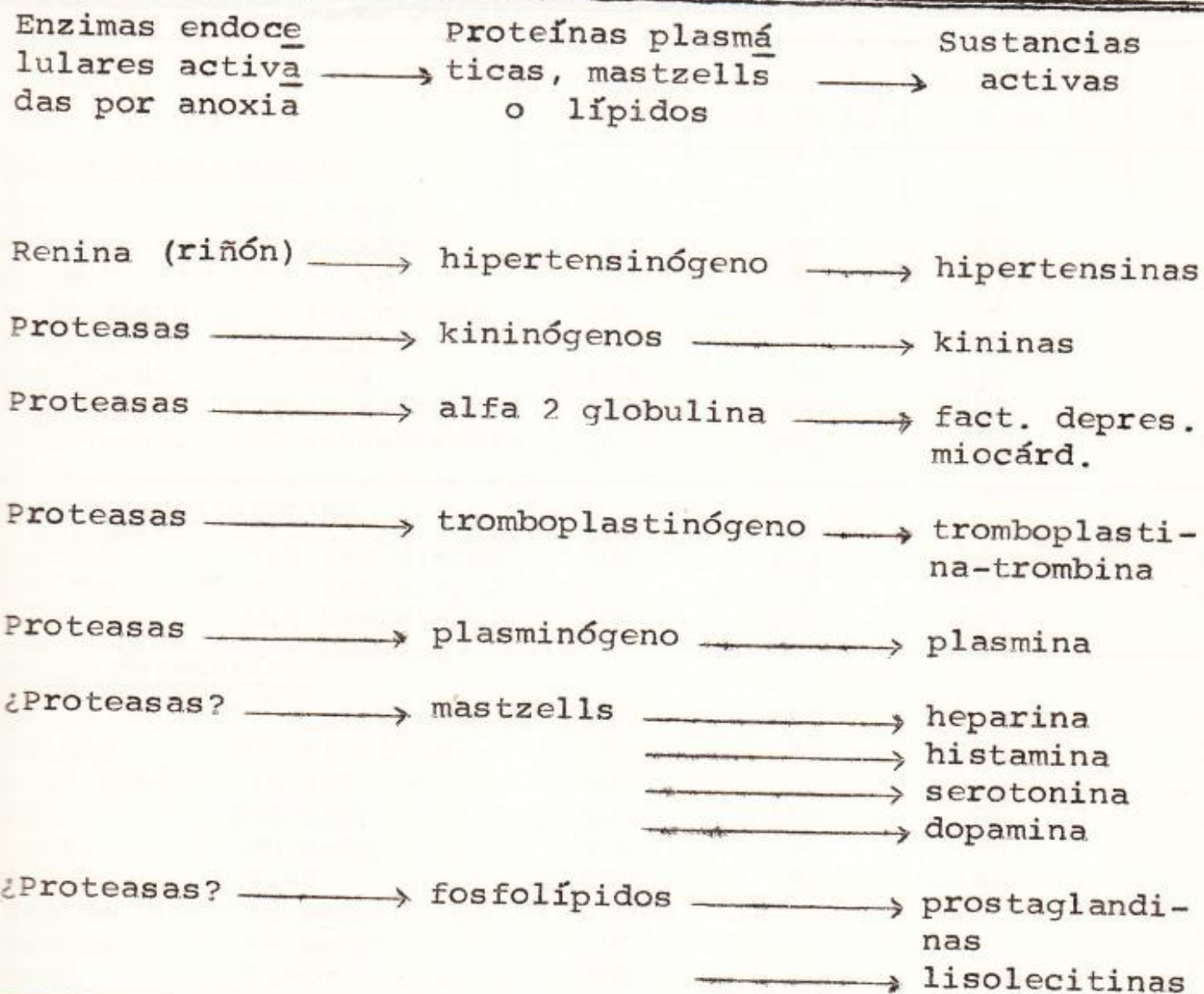
Desde el punto de vista del shock se ha estudiado intensamente en los últimos años algunos fermentos endocelulares que aparecen en el plasma y se ha sospechado que, teniendo una importancia fisiológica en la autorregulación de la microcirculación y en la coagulación, pueden llegar a tener una importancia fisiopatológica cuando sobrepasan ciertos límites.

Estos fermentos, inactivos en los lisosomas, se activarían por la anoxia o las toxinas y pasarían al plasma, donde actuarían sobre las proteínas plasmáticas, sobre los mastzells y sobre los lípidos, produciendo grandes cantidades de polipéptidos, bioaminas y otros cuerpos que tienen actividad sobre los vasos, sobre la coagulación, sobre la fibrinolisis, sobre la permeabilidad capilar, etc. (14 al 22). Simultáneamente aparecen, además, sustancias anti enzimáticas y enzimas que destruyen los polipéptidos vaso

activos o coáguloactivos, así como derivados de la destrucción de los polipéptidos (por ejemplo hipertensina III) (23), de las prostaglandinas (por ejemplo la prostaciclina) (24), etc., cuyas acciones y papel en el hombre son aún desconocidas.

De esta forma tenemos que, en un shock en evolución con daño celular, hay en circulación cientos de sustancias activas, muchas de ellas de acción opuesta, con actividad distinta según la especie animal, etc., y que por ahora es difícil esquematizarlas y menos entender su papel fisiológico o fisiopatológico. Así, tenemos aparición de sustancias : vasodilatadoras (bradikinina, kalidina y otras kinasas, prostaglandinas A y C, histamina, etc.) y vasoconstrictoras del territorio periférico o pulmonar (angiotensina II y III, prostaglandina B2 y F2, serotonina, etc.), coagulantes (tromboplastina exógena y endógena) y anticoagulantes (heparina, prostaciclina, plasmina o fibrinolisisina), depressoras de la contractibilidad cardíaca (25) (Myocardial Depressant Factor de Lefer) y estimuladoras de la contractibilidad cardíaca (catecolaminas), etc. Ver Cuadro N° 2)

Es posible que en el shock se cree un nuevo equilibrio, distinto al equilibrio normal, y que por desconocerlo nos es difícil, salvo excepciones, poder controlarlo. Lo importante es pues tratar lo más precoz y efectivamente posible los estados de shock, evitando que el daño celular lleve a estas etapas, en que la terapia será muy difícil de conducir.



CUADRO N° 2 : SUSTANCIAS ACTIVAS Y SU ORIGEN, QUE APARECEN EN EL SHOCK.

En el Cuadro N° 3 hemos resumido las principales alteraciones hemodinámicas y bioquímicas del shock.

EFFECTOS HEMODINAMICOS Y BIOQUIMICOS DEL SHOCK

		Normal %	Hemorrág. % de N.	Retransf. % de N.	Shock % de N.
<u>Parámetros hemodinámicos</u>					
Volemia	70 ml/kg	100	30	70	30
sistémica	50 ml/kg	70	50	65	50
pulmonar	20 ml/kg	30	50	35	50
Débito Cardíaco	3 lts/min/m ²	100	25	70	25
Pr.med.arterial	85 mmHg	100	40	120	60
Pr.med.art.pul.	15 mmHg	100	85	130	130
Resist.perisf.	1300 dinas/cm/seg ⁻⁵	100	200	130	200
Resist.art.pul.	150 dinas/cm/seg ⁻⁵	100	400	240	<u>530</u>
<u>Parámetros ventilatorios</u>					
Ventilación	3.3 lts/min/m ²	100	145	120	140
V/100 ml O ₂	2 lts/min/m ²	100	318	194	200
Trab.vent.	0.3 KgM/min/m ²	100	110	124	
<u>Parámetros metabólicos</u>					
Consumo O ₂	120 ml/min/m ²	100	60	100	100
Produce.CO ₂	100 ml/min/m ²	100	60	100	100
Transp.O ₂ (Hb)	15 gr%	100			75
pO ₂ art.	100 mmHg	100	100	100	100
p.CO ₂ art.	40 mmHg	100	70	85	50
pH art.	7.42	100	96	96	96
p.O ₂ venosa	45 mmHg	100			<u>40</u>
pCO ₂ venosa	44 mmHg	100			<u>300</u>
pH venoso	7.40	100			<u>89</u>
V O ₂ art.	20 ml%	100			75
V O ₂ venoso	16 ml%	100			<u>19</u>
V O ₂ (anox.)	4 ml%	100			<u>400</u>
Ac.láctico	1.22 mEq/l	100			<u>400</u>
Ac.láct/pirúvico	5	100			400
H.A.diurético	5 uU/ml	100			1000
Adrenalina	0.5 uU/ml	100			5000
Noradrenalina	2.5 uU/ml	100			5000
Hidroc.plasma	15 %	100			400
Benina-hipertens. bicensayo			↑	↑	↑

PRINCIPIOS FISIOPATOLOGICOS DEL TRATAMIENTO DEL SHOCK

Debido a la gran variedad de etiologías que pueden llegar a este síndrome, y a la variedad de desarreglos hemodinámicos y bioquímicos que pueden presentarse, no hay una pauta terapéutica que calce siempre. Creemos que debe ser tratado según el estado fisiopatológico que el paciente tenga en cada momento, tratando de normalizar los parámetros que estén alterados, pero sin interferir los servo mecanismos de regulación que el propio organismo busca. Mencionaremos algunas pautas básicas para prevenir el shock o para impedir que avance hacia el gran daño celular en que aparecen las sustancias que hemos mencionado arriba y sobre las cuales será difícil que logremos restablecer el equilibrio normal. He aquí cuatro hechos básicos :

- a) Hay factores predisponentes que debemos tener siempre presente
 - b) El factor tiempo es de gran importancia en la escalada del deterioro
 - c) La evaluación y corrección de los factores hemodinámicos : volemia, débito cardíaco y resistencia periférica ; debe ser precoz y permanente
 - d) Los cambios metabólicos y bioquímicos deben prevenirse, ya que una vez establecidos es difícil controlarlos
- a) Factores predisponentes

Un organismo normal utiliza habitualmente un quinto a

un décimo de sus posibilidades que tiene de aportar O₂ a sus tejidos. Así, en condiciones de mayor demanda de O₂ por el organismo, éste puede triplicar el débito cardíaco y triplicar la extracción de O₂ por los tejidos, con lo cual aumenta 9 veces la oferta de O₂ a éstos. Para que puedan realizarse estas reservas de transporte de O₂, es necesario contar con una vol^e-mia normal, con un corazón en buen estado, con cantidad de Hb normal, con una adecuada función pulmonar capaz de oxigenarla, con una normalidad del SNA, etc.

Los pacientes cuyas reservas de transporte de O₂ están disminuídas no presentan problemas en estado de reposo o de poca actividad, pero sí que los tienen si se presenta una mayor demanda de O₂, provocada por una infección, una intervención quirúrgica, etc., ya que no podrán aumentar el transporte ; caerán en "deuda de O₂", que los puede llevar fácilmente al shock. Tienen disminuídas las reservas los siguientes pacientes :

- hipovolémicos (regímenes de enflaquecimiento)
- con depleción salina (uso de diuréticos)
- cardiópatas (valvulópatas, hipertensos, coronarios)
- insuficientes respiratorios
- con acidosis (diabéticos, insuficientes renales)
- con infecciones
- hipoalimentados, especialmente con regímenes hipo-proteicos

- pacientes que han usado ciertas drogas (reserpínicas, corticoides, etc.)

Todos estos pacientes deberán ser detectados previamente al acto quirúrgico y en lo posible corregidas sus alteraciones, con lo cual se evitará más de un shock post-operatorio.

b) Factor tiempo

Cualquier tipo de shock va agravándose a medida que pasa el tiempo, debido a deterioro progresivo de los parámetros hemodinámicos, aparición de alteraciones metabólicas y de polipéptidos y otras sustancias analizadas más arriba. Hay que tener presente el axioma "Mientras más precozmente se corrija la perfusión tisular, mayor es la posibilidad de éxito en el tratamiento".

Tal vez el mayor avance en el tratamiento del shock en los últimos años ha sido el tener conciencia de ese concepto y ha sido posible llevarlo a la práctica gracias a la creación de las unidades de tratamiento intensivo, en las que puede realizarse evaluaciones hemodinámicas cada 10 minutos, si esto es necesario, y el precoz tratamiento de las alteraciones.

c) Evaluación y corrección precoz de los factores hemodinámicos . Restablecimiento del volumen circulante

Puede ser realizado por medio de transfusiones de sangre, plasma, Rheomacrodex, polivinilpirrolidona, Ringer-lactato, suero fisiológico, solución BES, etc., según las condiciones lo requieran.

La administración de volumen está indicada cuando hay evidencia de pérdida de líquidos o bien cuando la presión venosa central (PVC) está baja. Sin embargo, una presión venosa central normal o discretamente alta no excluye la hipovolemia en un estado de hipotensión, ya que puede coexistir con una insuficiencia cardíaca o con una vasoconstricción del territorio pulmonar, condiciones que hacen subir la PVC. En estos últimos casos la administración de isoproterenol o aminofilina nos dará la pauta, ya que estas drogas harán descender la PVC hasta niveles reales.

Si la PVC está baja, la administración de volumen la asciende y, si no hay otro trastorno, deberá simultáneamente subir el débito cardíaco y la presión arterial. Sin embargo no siempre sucede así, ya que habitualmente sube la PVC, la presión auricular y la de la arteria pulmonar, manteniéndose una hipotensión arterial y un débito bajo. Es en estas condiciones que se deben administrar sustancias cardio y/o vasoactivas, especialmente aquéllas que tienen acción inotrópica positiva (isoproterenol, aminofilina, etc.), con el objeto de mejorar el débito cardíaco.

Drogas cardio y vasoactivas

El mejoramiento del débito cardíaco se puede realizar con digitálicos, pero aún mejor con sustancias inotrópicas positivas de acción rápida: isoproterenol, aminofilina, noradrenalina, metaraminol, mefentermina, hipertensina, metoxamina, fenilefrina, etc. En general se debe usar isoproterenol o aminofilina, que son drogas inotrópicas positivas y vasodilatadoras, ya que el shock en un alto porcentaje de los casos se desarrolla con vasoconstricción, estado que - como vimos - perpetúa la anoxia tisular.

El isoproterenol, la aminofilina y los digitálicos bajan la presión venosa, la presión atrial y la presión de la arteria pulmonar, disminuyen las resistencias periféricas y pulmonar, con lo cual la sangre del territorio venoso derecho pasa al ventrículo izquierdo, aumentando el débito cardíaco y la presión arterial, especialmente la presión de pulso. Igualmente sucedería con los bloqueadores alfa (dibenamina y dibencilina) y con la clorpromazina, que suben el débito sistólico, siempre que haya un estasis en territorio venoso derecho.

Numerosas drogas bloqueadoras de la síntesis de las catecolaminas (alfa-metil-Dopa (26), alfa-metil-tirosina (27), etc.), bloqueadoras de los receptores alfa (fenoxibenzamina (28), dibencilina, dibenamina, etc.) o adrenolíticos (clorpromazina (29), etc.) han sido utilizadas para evitar la acción vasoconstrictora de las catecolaminas durante el shock. Si bien todas ellas demuestran que la mortalidad de los shock experimentales estandarizados disminuye, no ha habido hasta ahora un consenso unánime en cuál es la mejor droga ni cómo debe manejarse en el hombre. Siendo estas drogas potentes antiadrenérgicos, deben ser administradas lentamente, bajo constante monitoría de presión arterial y venosa y con un adecuado suplemento de volumen circulatorio, en el caso que ellas provoquen caída de las presiones arterial y venosa central.

En los últimos años se le ha dado importancia a la reacción renina-hipertensina en la mantención del estado de vasoconstricción del shock (7, 30). La aparición de bloqueadores de esta reacción, tales como el SQ 20,881, la Saralasin y otros, ha hecho que sean estudiados experimentalmente en perros, logrando con estas sustancias una sobrevida de un 100 %. Errington y cols (31) sugieren que la Saralasin previene totalmente la vasoconstricción del riñón y del territorio esplácnico, lo cual sería la causa

de este efecto beneficioso. Aunque hasta hoy (1978) no ha sido utilizada la Saralasin en el hombre, abre nuevas esperanzas en el control de este síndrome.

Las drogas vasoconstrictoras : Levoarterenol, Metaraminol, Mefentermina, Metoxamina, Desoxiefedrina, etc., son actualmente muy poco utilizadas en el shock, reservándose las sólo para aquellos casos extremos de pre-paro cardíaco o en aquéllos en que se demuestre una vasodilatación. Estas drogas hacen subir la presión venosa central, la presión auricular y la de la arteria pulmonar.

Los bloqueadores de los receptores Beta (propanolol, pindolol, salbutanol) y los antiarrítmicos aumentan el débito cardíaco en aquellos casos en que la causa primordial del bajo débito es una arritmia.

La disminución de la resistencia periférica deberá realizarse siempre que ésta se demuestre aumentada y nunca sin haber previamente normalizado la volemia. Cuando no se tiene una idea clara del estado del tonus arteriolar y es necesario administrar drogas inotrópicas positivas, hemos usado una mezcla de 1 mgr de isoproterenol (5 ampollas) y 1 mgr de noradrenalina (1/4 de ampolla) en 500 ml de suero en goteo lento ; la acción vasodilatadora de la noradrenalina es contrarrestada por la acción vasodilatadora del isoproterenol, sumándose la acción inotrópica.

La acción cuantitativa de las drogas sobre la Res. Periférica ha sido estudiada por nosotros en CEC (32) y es la siguiente :

Disminuyen la Resistencia Periférica	Aumentan la Resistencia Periférica
Aminofilina 60 mgr - 13% (11-14) 120 mgr - 25% (17-31) 240 mgr - 40% (27-55)	Aranina 2.5 mgr + 68% Levofed 100 gamas + 60% Adrenalina 50 gamas + 90% Effortil 10 mgr + 45%
	No actúan sobre la Resistencia Periférica
Isoproterenol 50 mgr - 51% Hydergina 1 mgr - 14% Vesculat 25 mgr - 17% Clorpromazina 25 mgr - 36% Prometazina 50 mgr - 49% Alupent 0.5 mgr - 35%	Cidoten 12 mgr Hidrocortisona 300 mgr Cedilanid 4 mgr Persantin Manitol Succinilcolina 100 mgr Curare 15 mgr

d) Cambios metabólicos y bioquímicos

La acidosis metabólica se debe corregir cuando sobrepasa los 10 mEq/l de Base Déficit y se realizará con bicarbonato de sodio (33). Puede ser peligroso administrar alcalinos "a ciegas", pues no todos los shock evolucionan con acidosis metabólica. La dosis puede ser calculada en $0.16 \times \text{Kg de peso} \times \text{BE negativo}$, expresado en mEq de bicarbonato.

El comportamiento de los alcalinizantes en el shock es variable y seguramente depende del estado ácido-básico del enfermo. Normalmente la acidosis, dentro de límites moderados, aumenta el débito cardíaco (secundario a descarga catecolamina), es vasodilatadora (por disminución de la acción catecolamínica en los vasos) y aumenta el flujo a la gran mayoría de los órganos. Lo contrario hace la alcalosis: disminuye el débito, es vasoconstrictora y disminuye el flujo de los órganos, provocando una acidosis láctica como respuesta (34). Una acidosis extrema daña la célula cardíaca y el sistema excito-conductor, provocando extrasistolía ventricular, con lo que baja el débito cardíaco; por lo demás, en esas condiciones se hace más sensible para producirse fibrilación ventricular ante las catecolaminas.

En el shock con acidosis extrema los alcalinizantes mejoran el débito cardíaco (33). La alcalosis provoca una vasoconstricción, con disminución del flujo tisular. Especialmente sensible es el túbulo renal y tanto es así que la alcalosis se ha considerado como una causa de nefrosis aguda.

La hidrocortisona y corticoides administradas a dosis farmacológicas, 25 a 50 mgr de hidrocortisona por Kg de peso cada 2 horas, es indudablemente de gran valor en el shock por una acción múltiple (35):

- Normalizan la permeabilidad de la membrana celular, estabilizan los lisosomas, impidiendo la salida de fermentos y sustancias endocelulares y favoreciendo la resíntesis de ATP.
- Normalizan la permeabilidad capilar, disminuyendo la plasmaféresis e hipovolemia progresiva.
- Son antitóxicas y antihistamínicas.
- Tienen una acción inotrópica positiva en el corazón.
- Tendrían, según Lillehei (35), una acción bloqueadora de los receptores alfa en los pequeños vasos. Esta acción vasodilatadora es muy discutible, ya que utilizando la circulación extracorpórea para medir la acción vasoactiva de drogas (flujo constante no pulsátil), no se nos ha demostrado como vasodilatadores.

APORTE CALORICO Y NUTRICION

A pesar de que es obvio que la nutrición y aporte calórico son componentes esenciales en el tratamiento del paciente grave y del shock, especialmente si aceptamos que en los animales sometidos a un gran stress hay un gran aumento del consumo de O₂, sólo en los últimos años se ha dado énfasis a esta terapéutica.

Manney y colaboradores (36) han demostrado experimentalmente una disminución de la mortalidad de perros sometidos a diversos shocks experimentales cuando reciben infusiones intravenosas de grandes dosis de glucosa, insulina y K. La falta o insuficiencia de aporte de glucosa hace que los animales mueran en hipoglicemia, no tanto por una disminución de la gluconeogénesis, sino por un mayor consumo energético. Steiger (36) y colaboradores han demostrado que hay un mínimo de deterioro celular en los pacientes graves agudos o en shock cuando se infunden 34.7 K cal/Kg por día, no siendo necesario agregarles soluciones con lípidos, los cuales, por el contrario, significarían aún una mayor necesidad calórica. Es difícil aportar 800 gr de glucosa al día, pero debemos acercarnos lo más posible a esa cifra.

ACIDO ASCORBICO

Debido a su poder óxidoreductor, la vitamina C tiene un rol de suma importancia en los procesos energéticos (transporte de H^+) y en numerosos procesos enzimáticos (dehidrogenación de DPNH, activación de ATP y creatinofosfato, metabolismo de aminoácidos, grasas y glúcidos, transformación de ácido fólico a factor citrovorum, metilación, etc., etc.). Estas propiedades bioquímicas hacen que el ácido ascórbico tenga un rol fisiológico y fisiopatológico en :

- a) Síntesis de proteínas, colágeno, anticuerpos, etc.
- b) Metabolismo de los glúcidos, tanto en la síntesis de glucógeno, como en el aprovechamiento energético (transporte de H^+).
- c) Oxidación e hidroxilación de los corticoides, siendo

indispensable para la síntesis y utilización periférica.

Por otra parte, tanto en animales de experimentación como en clínica se ha demostrado que :

- a) Durante el stress, el consumo de ácido ascórbico aumenta 10, 20 y hasta 200 veces sobre el consumo habitual (que es 50 a 75 mgr al día).
- b) La administración de altas dosis de ácido ascórbico aumentan la resistencia del organismo ante cualquier stress (infección, trabajo muscular, frío, etc.)
- c) La administración de altas dosis de ácido ascórbico estimula la fagocitosis, la hematopoyesis y sobre todo la función córticosuprarrenal.

Basado en las razones expuestas, en la experimentación de numerosos autores (37, 38, 39) y en la experiencia personal, creo que la administración de 4 ó más gramos de vitamina C al día en un paciente grave (con shock o con posibilidad de desarrollar este síndrome) es un excelente coadyuvante en el tratamiento.

La hipotermia es otro medio que podríamos considerar en el tratamiento del shock, ya que es un mecanismo para disminuir el requerimiento de O_2 de los tejidos (40). En el pasado hemos tratado numerosos casos de shock séptico (en el cual indudablemente el requerimiento está aumentado), habiendo tenido éxito en muchas ocasiones. Últimamente ha caído en descrédito por exagerar su uso y se realiza sólo por excepción.

DEXTRAN

El Dextran de bajo peso molecular se suele usar como un medio de bajar la viscosidad sanguínea y disminuir el fenómeno del "sludge". Indudablemente actuaría en la hemodinámica al hacer descender la impedancia (41). Realmente el Dextran baja la viscosidad, pero al parecer lo haría sólo por la dilución.

HEPARINA

Utilizada experimentalmente también actuaría en parte disminuyendo la viscosidad sanguínea, la agregación de plaquetas y la formación de fibrina, evitando así la coagulación intravascular, que para algunos autores siempre existiría en los estados de shock, siendo una causa más de anoxia tisular, de insuficiencia de numerosos órganos y de acumulación de fibrina en el pulmón.

En los últimos años se ha comprobado que basta la administración de pequeñas dosis de heparina, insuficientes para alterar la coagulación, para prevenir trombosis postoperatorias. Además, experimentalmente O'Leary, Hau y Simmons y otros han demostrado en ratas y perros, a los que se les administra minidosis de heparina, no aparece sepsis ni shock en la peritonitis inducida, disminuyendo además notablemente la mortalidad (36).

ALOPURINOL, HIPOXANTINA Y ACIDO BETA-QUETOGLUTANICO

Han sido utilizados experimentalmente en el shock basado en el hecho de que estas drogas aumentan la síntesis de ATP mitocondrial. Los resultados experimentales han sido buenos, pero aún no han sido llevados a la clínica.

ANTIFERMENTOS

Los anti fermentos, tales como el anti fermento de Frey (Zymosren), de Kunitz (Iniprol) y Werle (Trasylol) han sido utilizados en el shock experimental y clínico (16). Aunque la base fisiopatológica de su aplicación es correcta y son excelentes anti fermentos "in vitro", los resultados en el tratamiento del shock son muy contravertidos, necesitan se más experimentación para que se consagren o se desechen totalmente.

A estos anti fermentos habría que agregar la Saral lasina, bloqueador de la reacción renina-hipertensina, que ya ha sido mencionada más arriba (31).

B I B L I O G R A F I A

1. BADIA W.: Algunos aspectos hemodinámicos y de transporte de O₂.
Boletín del Hospital Clínico de la Universidad Católica de Chile, N° 18 : 122, 1977
2. WIGGERS C.J. y WERLE J.M.: Exploration of a method for standarizing hemorrhagic shock.
Proc.Soc. Exper. Biol. and Med. 49 : 604, 1942
3. WIGGERS H.C., INGRAHAM R.C.: Vasoconstriction and the development of irreversible hemorrhagic shock.
Ann. J. Physiol. 153 : 511, 1948
4. DIETZMAN R.H., ERSEK R.A., LILLEHEI C.W. y cols.: Low cardiac output syndrome.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 57 : 138, 1969
5. LE PAILLEUR C. y cols.: Etude isotopique de l'index cardiaque et du volume sanguin circulant avant et après réparation de 22 tétralogies de Fallot. Analysis statistique des syndromes de bas-débit.
Arch. Mal. Coeur 65 : 199, 1972.
6. SELYE H.: Stress. General-adaptation-syndrome.
Acta Inc., Montreal, Canadá, 1950
7. JAKSCHIK B. y cols.: Profile of circulating vasoactive substance in hemorrhagic shock and their pharmacologic manipulation.
J. Clin. Invest. 58 : 842, 1974.

8. DOW R.W. y FREY W.J.: Venous compensatory mechanisms in acute hypovolemia.
Surg. Gynec. and Obst. 125 : 511, 1967
9. BAYLEY T. y cols.: Pulmonary and circulatory effects of fibrinopeptides.
Circul. Res. 21 : 469, 1967
10. KELLERMEYER R.W. y cols.: Kinin-possible physiologic and pathologic roles in man.
New England J. Med. 279 : 859, 1968
11. MASON J.W. y cols.: Plasma kalikrein and Hageman factor in gram-negative bacteremia.
Ann. Int. Med. 73 : 545, 1970
12. WELLES R.E.: Shock and hypotension. Rheology of blood in low flow states.
Grune & Stratton, New York, 1965
13. BADIA W.: Efecto de los cambios del débito y acción de drogas vasoactivas sobre el consumo de O₂ y otras variables bioquímicas. Estudio en CEC en el hombre.
Arch. Soc. de Cirujanos de Chile 24 : 167, 1972
14. HAAS F. y BERGOFKY E.H.: Role of the mast cell in the pulmonary pressor response to hypoxia.
J. Clin. Invest. 51 : 3154, 1972
15. ADAMS-RAY J.A. y cols.: Mast cells and monoamines.
Experientia 20 : 80, 1964
16. BACK N. y cols.: Proteinases and proteinase inhibitors in experimental shock states.
Ann. J. Acad. Sci. 146 : 491, 1968

17. BITENSKY L. y cols.: Behaviour of lysosomes in hemorrhagic shock.
Nature (London) 199 : 493, 1963
18. REICH y cols.: Plasma cathepsin-like and proteinase activity during shock.
J. Surg. Res. 5 : 116, 1965
19. CLERMONT H.G. y WILLIAMS J.S.: Lymph lysosomal enzyme acid phosphatase in shock.
Ann. Surg. 176 : 90, 1972
20. GLENN T.M., LEFER A.M. y cols.: Circulatory responses to splanchnic lysosomal hydrolases in the dog.
Amer. Surg. 176 : 120, 1972
21. SORRELS K., ERDŐS E.G. y cols.: Effect of prostaglandin E₁ on the pulmonary vascular response to endotoxin.
Proc. Soc. Exp. Biol. 140 : 310, 1972
22. HARDAWAY R.M. y JOHNSON D.: Clothing mechanism in endotoxin shock.
Arch. Inter. Med. 112 : 775, 1963
23. PEACH M.: Renin-angiotensin system. Biochemistry and mechanism of action.
Physiol. Rev. 57 : 313, 1977
24. DECKERE E.A.M.
Nature 268 : 160, 1977
25. LEFER A.M. y cols.: Pancreatic hydrolases and the formation of a myocardial depressant factor in shock.
Amer. J. Physiol. 223 : 1103, 1972

26. HARICHAUX P.: Le systeme adrenergique en anesthesiologie. Acquisitions recentes.
Arnette, Paris, 1970
27. DUCHENE-MARULLAZ P.: Effets cardio-vasculaires des catecholamines.
Arnette, Paris, 1970
28. LILLEHEI R.L. y cols.: The nature of experimental irreversible shock with its clinical applications.
Int. Anst. Clin. 2 : 299, 1964
Ann. Surg. 160 : 682, 1964
29. COLLINS V.J.: Clinical experiences in the prophylaxis and treatment of shock.
The New Physician 13 : 428, 1964
30. JAKSCHIK B. y cols.: Renal vascular changes during hemorrhagic shock and pharmacologic modifications by angiotensin and catecholamine antagonists.
Circulatory Shock 1 : 231, 1974
31. ERRINGTON M. y ROCHA E SILVA M.: On the role of vaso-pressin and angiotensin in the development of irreversible hemorrhagic shock.
J. Physiol. (London) 242 : 119, 1974
32. BADIA W. y cols.: Acción de diversas drogas sobre la resistencia periférica. Estudio en CEC.
Arch. Soc. de Cirujanos de Chile 19 : 257, 1967
33. BADIA W. y cols.: Shock y acidosis. Acidosis como causa agravante del shock.
Arch. Soc. Cirujanos de Chile 8 : 847, 1956

34. BADIA W. y cols.: Efecto de la alcalosis respiratoria sobre la acidez láctica y "exceso de lactato".
Arch. Soc. Cirujanos de Chile 21 : 170, 1969
35. LILLEHEI R.C. y cols.: The nature of irreversible shock: experimental and clinical observations.
Ann. Surg. 160 : 682, 1964
36. SHIZGAL H.M.: Shock and metabolism.
Bull. of Amer. College of Surgeons 63 : 8, 1978
(citando a Manney y a Steiger, sin referencia bibliográfica)
37. CAMERON E. y PAULING L.
Proc. Nat. Acad. Sci. 73 : 3685, 1976
38. PAULING L.: Re-evaluation of vit. C.
Hans Huber, Berna, 1977
39. STONE I.: The healing factor vit. C against disease.
Grosset and Dunlap, New York, 1972
40. HUGUENARD P.: Aténuation du "stress" par l'hipométabolisme. Physiologie et méthodes.
Anesth. et Analg. 13 : 16, 1956
41. KILLMAN J.W. y cols.: Effects of low molecular weight dextran on peripheral blood flow with controlled cardiac output.
Ann. Surg. 166 : 190, 1967