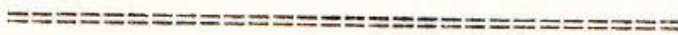




El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín del Hospital Clínico**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de Ciencias Médicas**. Este tiene el propósito de evidenciar la evolución del contenido y poner a disposición de nuestra audiencia 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 S E P T I C O



Dr. Santiago Soto O.

S H O C K S E P T I C O

Dr. Santiago Soto O.

El shock bacterémico puede definirse como la forma de shock que resulta de la presencia de bacterias o de productos bacterianos en la sangre. Se produce en el curso de una infección causada por gran variedad de microorganismos y muchos de los fenómenos que se observan en él, son provocados por la liberación de endotoxinas de las bacterias.

Debe considerarse shock, de estar presente 3 de los 5 criterios dados a continuación :

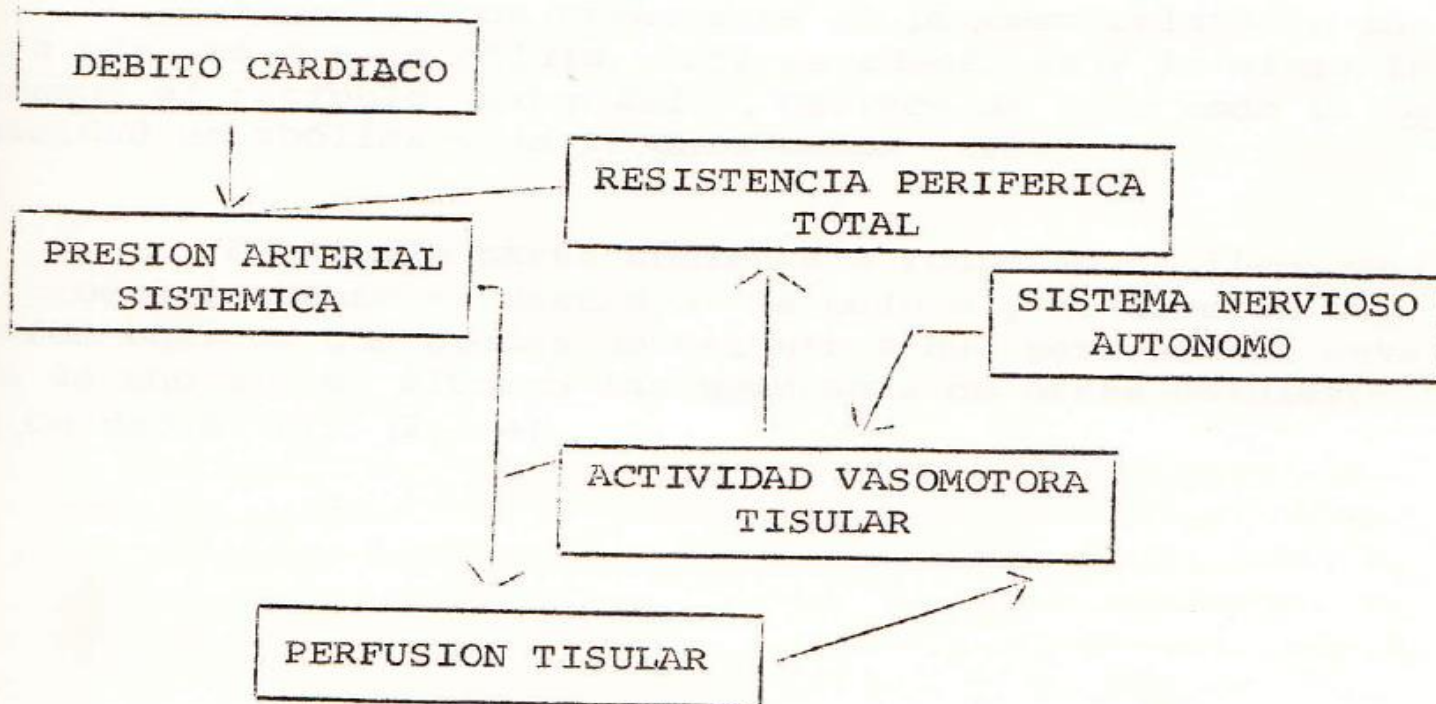
- a. Presión sistólica menor de 80 mm/Hg.
 - b. Piel sudorosa, fría o índice menor de 2.5 lt x min/M
 - c. Bicarbonato standard arterial menor de 20 m Eq/lt.
 - d. Débito urinario menor de 25 cc x h.
2. Necesidad de vasopresores y/o vasodilatadores para mantener adecuada función renal, cerebral y cardíaca. (1)

Debe hacerse presente aquí, que inicialmente se pensaba que todo shock se asociaba a flujo sanguíneo disminuido y a vasoconstricción. Pero, a medida que se han hecho más estudios clínicos, se ha ido haciendo aparente en cambio, que muchos pacientes con shock reciente asociado a sepsis no complicada, tienen una piel seca y caliente, sin evidencias de mala perfusión tisular.

En todo caso, vale la pena considerar esquemáticamente las relaciones entre débito cardíaco, presión arterial y otros parámetros en relación a la perfusión tisular, antes de seguir con algunas disquisiciones.

C U A D R O N° 1

FACTORES QUE DETERMINAN LA PERFUSION TISULAR



Ahora bien, En el shock, junto a menor perfusión tisular se produce un daño celular con alteración inicial en la membrana celular con cambios en su capacidad de trabajo.

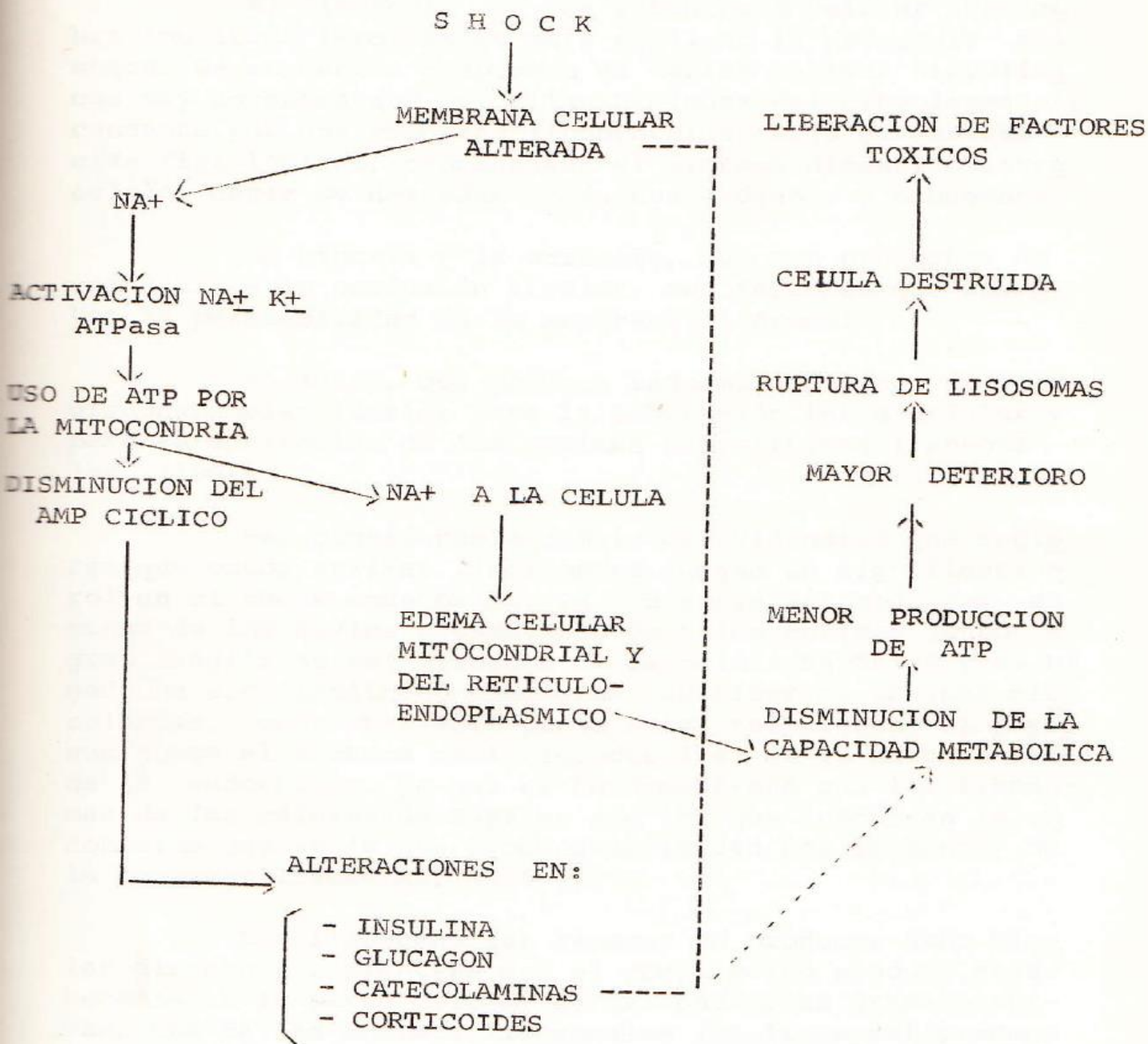
Probablemente comienza a entrar sodio a las células, se activa una enzima (la $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPasa), comienza a usarse el ATP y se estimula la mitocondria. Por otro lado, disminuye el AMP cíclico y con ello se puede alterar el sistema de la insulina, del glucagón, de las catecolaminas y de los esteroides.

Debe tenerse en cuenta que al edematizarse la mitocondria, a la membrana celular no le es posible mantener los compartimientos líquidos intracelulares y falla de inmediato la producción de intermediarios de alta energía que proveen el combustible básico para el proceso intracelular.

A medida que transcurre el proceso relatado, entra más sodio a la célula, ésta se edematiza y lo mismo le sucede al retículo endoplásmico. Decece de este modo la capacidad metabólica y se produce menos ATP.

En alguna parte comienza a romperse el lisosoma y progresivamente se destruye la célula y se liberan factores tóxicos que pueden contribuir a que persista el estado de shock y se alteren las membranas de otras células. (Cuadro N° 2); (2,3,4).

C U A D R O N ° 2



Shock y Lisosoma

El lisosoma, es una estructura celular que cobra inusitada importancia para explicar la patogenia del shock. Se encuentra compuesto de varias enzimas hidrolíticas muy potentes que se hallan aisladas del citoplasma circundante por una membrana lipoproteica. Bajo circunstancias fisiológicas, representan el sistema digestivo intracelular capaz de degradar productos exógenos y endógenos.

La hipoxia y la acidosis, que son productos de una deficiente perfusión tisular, son factores que aumentan la permeabilidad de la membrana lisosomal.

El shock, que provoca isquemia tisular, provee circunstancias ideales para la liberación intracelular y para la activación de las enzimas hidrolíticas lisosomales. (165)

Hay considerable cúmulo de evidencias que sugieren que estas enzimas lisosomales juegan un significativo rol en el shock endotóxico. Se han correlacionado así, aumento de los niveles plasmáticos de tales enzimas junto a gran fragilidad del lisosoma de la célula hepática y el hígado ha sido implicado como gran surtidor de enzimas circulantes, en parte, esto puede estar relacionado al papel que juega el sistema retículoendotelial en la detoxicación de la endotoxina, ya que se ha demostrado que los lisosomas de las células de Kupffer son los que inactivan la endotoxina que es la que produce labilidad por lo menos, de la membrana lisosomal. (5, 6, 7,)

Los lisosomas son capaces de producir daño tisular directo y, mientras que el complemento produce sacabocados en la pared celular de las bacterias gram-negativas, una de las enzimas lisosomales (la lizozima) produce lisis bacteriana. (25).

El contenido del lisosoma es liberado por la endotoxina (esta respuesta es bloqueada por los esteroides) y el contenido lisosomal libera hialuronidasa, colagenasa, fagocitina, factores quimotácticos, activador del plasminógeno, pirógeno y proteasas de permeabilidad. (24)

En el shock, sin embargo, aunque la importancia del lisosoma no puede desconocerse por lo anteriormente expuesto, hay otros factores cuya acción no está bien definida pero que deben ser seriamente considerados. (8,9, 10,15,16).

Shock y Corazón

Así, la importancia relativa del corazón en lo que significa su contribución al shock está sujeta aún, a discusión e, incluso, a controversia.

En la etapa precoz del shock endotóxico, hay evidencias que el miocardio no es dañado directamente por la endotoxina y que es muy resistente a las acciones hemodinámicas adversas de la endotoxina, logrando superar períodos de gran hipotensión sin revelar disminución en su capacidad de trabajo. (13)

Hay, sin embargo, algunos trabajos que no concuerdan con lo afirmado anteriormente y tampoco con los hallazgos de autores que han creído hallar un factor miocárdico depresor que juegue algún papel en la patogenia del shock endotóxico. (49).

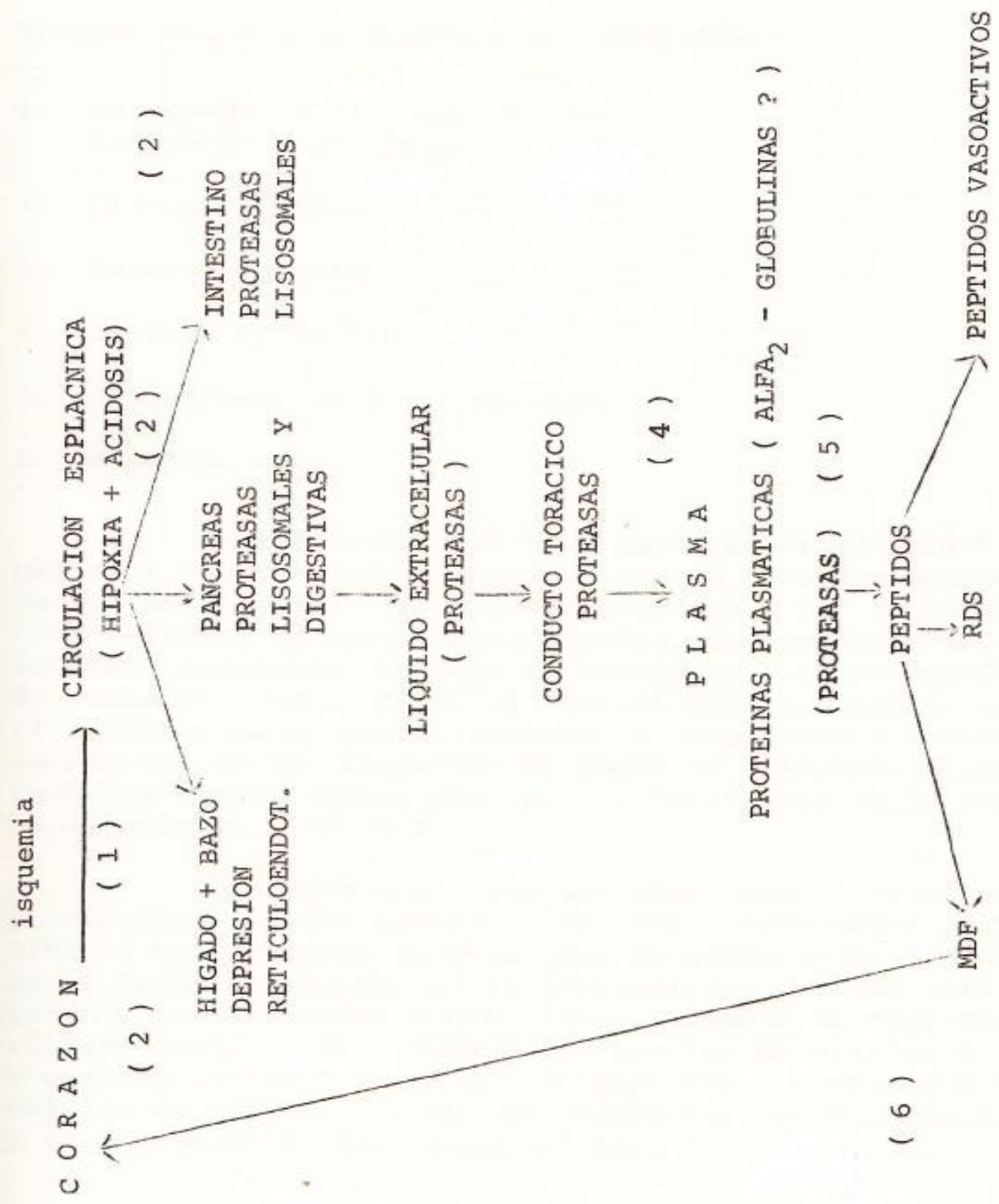
Ahora bien. Desde que se describió el síndrome específico de shock asociado con bacteremia gram-negativa

en 1951, se ha agregado mucho al conocimiento de mecanismos fisiopatológicos y de la terapéutica, pero permanece en la controversia los cambios en la contractibilidad miocárdica durante la endotoxemia.

En las fases tardías de la endotoxemia, se ha demostrado depresión en la contractibilidad miocárdica, de tal modo que algún factor o factores podrían estar deprimiendo el acoplamiento excitación - contracción. Se ha pensado que, por ser de la fase tardía esta depresión miocárdica, pudiera deberse a un agotamiento de las catecolaminas endógenas y que tal depresión no existiría desde el comienzo del shock, porque estaría enmascarada por una acción miocárdica estimuladora de las catecol-aminas liberadas como resultado de la hipotensión sistémica. (13,24,26,28,108,160).

El retorno venoso, a su vez, se ha demostrado deficiente en el shock endotóxico en perros y primates y hay suficiente información que permite afirmar que existe una caída en el débito cardíaco durante la fase temprana del shock. (41,43,167,168).

El que la función miocárdica esté deprimida por acción directa de la endotoxina misma, o porque aparece una sustancia depresora en el plasma, liberada por algún órgano isquémico, o por un metabolito normal que se acumule en el plasma por el shock y alcance concentraciones tóxicas, no está aún demostrado en su naturaleza misma. Algunos autores han adelantado que sería un glico-péptido de 800 a 1.000 de peso molecular. Las proteasas, que se piensa catalizan la formación de esta sustancia depresora del miocardio, se originarían en la región esplácnica isquémica. (Pro**ba**blemente en gran parte del páncreas). Estas enzimas proteolíticas serían de origen lisosómico y se transportarían vía conducto torácico a la circulación sistémica. La formación de esta sustancia depresora del miocardio podría ser prevenida con un tratamiento en base a altas dosis de esteroides, anestésicos locales e inhibidores de las proteasas. (Cuadro N° 3) (29,31,44,106,107).



MDF: Factor depresor del miocardio
 RDS: Sustancia depresora reticuloendotelial

Bloqueo del Factor Depresor del Miocardio:

1. Bloqueadores alfa-adrenérgicos.
Anestésicos locales.
2. Glucocorticoides.
3. Pancreatectomía.
4. By-pass de la linfa.
5. Inhibidores de las proteasas.
6. Hemodiálisis.

La hipotensión provoca isquemia en la región esplácica y ésto puede prevenirse con la administración sistémica de bloqueadores alfa adrenérgicos o por la aplicación regional de anestésicos locales. Presumiblemente, la isquemia esplácica produce un estado de hipoxia local y de acidosis, que deprime el sistema reticuloendotelial en el hígado y en el bazo y aumenta la fragilidad y promueve la ruptura de los lisosomas en páncreas e intestino. Los esteroides pueden actuar previniendo la ruptura de la membrana lisosómica. (30, 34, 37).

Concomitantemente a la liberación de proteasas lisosómicas, pueden liberarse enzimas intestinales proteolíticas que aceleren la velocidad de acumulación de proteasas. Estas se liberan en el extracelular y desde allí son tomadas por los vasos linfáticos y llevadas al conducto torácico, desde donde parten a la circulación sistémica. Las proteasas actúan a nivel de los péptidos y comienza a acumularse el factor depresor del miocardio en la circulación y se cierra el ciclo. (42, 46, 47, 48).

Shock y Pulmón

No sólo el corazón se encuentra afectado en su estructura más íntima en el shock. También lo está el pulmón en el cual se ha observado, en el curso de la endotoxemia, edema pulmonar, hemorragias, microembolías, daño vascular endotelial, necrosis alveolar y secuestro de leucocitos en los capilares pulmonares. (17,79,80)

Las variaciones que sufre el contenido de agua pulmonar, afectan la capacidad defensiva del huésped. Así, se ha demostrado que la neumonia bacteriana es una complicación frecuente de enfermedades quirúrgicas que se asocian a variaciones en el contenido de agua del pulmón. (55,56, 66).

Un pulmón húmedo se complica de neumonitis en pacientes con hemorragia intracraneana y en los enfermos afectados con insuficiencia cardíaca aguda o crónica de tipo congestivo. Por otra parte, también puede afectar al pulmón una disminución en su contenido de agua. (58,59,60)

Se cree, que el edema pulmonar se asocia a una deficiencia de la inactivación bacteriana intrapulmonar y aparentemente, se dañaría la actividad bactericida del macrófago porque:

1. el líquido del edema contendría sustancias que promoverían el crecimiento bacteriano.
2. los eritrocitos intraalveolares interferirían con la actividad del macrófago.
3. la disminución del surfactante afectaría la actividad bactericida del macrófago.

4. el líquido del edema dañaría la migración del macrófago.
5. el edema intersticial interferiría con la liberación o entrega de nutrientes al macrófago.
6. se liberaría un factor inhibitorio del macrófago en respuesta a la congestión pulmonar.

En la deshidratación, a su vez, pudiera haber hiperosmolaridad asociada a acidosis y ambas alteran las defensas del huésped. Otros estudios han demostrado que la deshidratación disminuye el número de macrófagos pulmonares.

Por otro lado, para mantener una buena respuesta defensiva a nivel pulmonar, es preciso prevenir también la hipoxia, acidosis, hiperglicemia, insuficiencia renal, hipotensión, aspiración y daño hepático. (12, 63, 64, 65, 67, 14)

La concepción de que el pulmón resulta un órgano de choque importante en las etapas media y final del shock viene desde 30 años atrás. En la actualidad, se sabe que durante el shock se produce aumento de la ventilación minuto, cae el bicarbonato al 45% de su valor previo, disminuye el débito cardíaco, sube importantemente la presión pulmonar, luego de haber descendido en las primeras horas. Los cambios histológicos que se han hallado en el pulmón durante el shock, que ya fueron enumerados, reflejan un proceso de congestión aguda mediado por mecanismos neuronales, humorales, metabolitos locales y vasoconstricción postcapilar. Tal congestión lleva a un aumento del trabajo ventilatorio, insuficiencia en el intercambio gaseoso, atelectasia, edema pulmonar y muerte. (68, 69, 78, 210)

La causa de porqué se eleva la presión pulmonar en el shock era desconocida hasta hace poco, pero algunos

experimentos han logrado demostrar que en su génesis tienen algún rol las Prostaglandinas. (70, 72)

Las Prostaglandinas E_1 y E_2 ($PGE_1 - PGE_2$) se sintetizan de los precursores ácidos grasos dihomo-8-linolénico y araquidónico respectivamente. Los compuestos PGE pueden ser deshidratados para formar los correspon - dientes compuestos llamados Prostaglandinas A (PGA), que son potentes vasodilatadores y se cree que son conver tidos por una enzima plasmática, la Prostaglandina-isome - rase, en compuestos vasodilatadores más potentes conocido como Prostaglandinas C. (11, 59)

Las Prostaglandinas B_1 y B_2 serían productos inactivos del metabolismo de P.G.A. In vitro, P.G. B_2 es un potente constrictor del músculo liso aislado (canino) cutá - neo, arterial y venoso y de las arterias pancreáticas de la rata. (71, 74, 75)

De algunas comunicaciones resulta evidente que PGB $_1$ y PGB $_2$ aumentan la presión pulmonar sin afectar la presión en el ventrículo izquierdo. Esto es consistente con una acción directa, vasoconstrictora, de las prostaglandi nas en el músculo liso vascular pulmonar. (73)

Tales hallazgos contrastan con los efectos hemo - dinámicos producidos por los compuestos PGA $_1$ y PGA $_2$ que dilatan el lecho vascular cutáneo y aumentan la presión pul monar por aumento del flujo sanguíneo y del retorno venoso. (76)

Se ha establecido, además, que las prostaglandi - nas son inactivas efectivamente por la prostaglandina-dehi - drogenasa en el pulmón y en el riñón y se ha postulado in - cluso, que la biosíntesis y la liberación de prostaglandi - nas aumenta en diferentes estados y que actúan como me - diadores químicos en reacciones inflamatorias e inmunológi - cas.

Por otra parte, los niveles plasmáticos de prostaglandinas se encontraron aumentados en animales con shock endotóxico en diferentes comunicaciones y se ha demostrado que la velocidad de degradación metabólica de PGE₁ en pulmones y riñón de un shock, es considerablemente más lenta que en los controles, debido a un daño enzimático de la prostaglandina-dehidrogenasa derivado del daño celular pulmonar producido en el shock endotóxico.

Para complicar aún más las explicaciones, ha sido demostrado que una dosis letal de *Escherichia coli* dada por vía endovenosa produce una severa hipertensión pulmonar seguida de shock y muerte. Otras experiencias recientes, a su vez han demostrado que una dosis mínima de endotoxina de *Pseudomona aeruginosa* produce una hipertensión pulmonar bifásica. Este efecto es bloqueado por la aspirina. (81)

Hay, además, una respuesta taquifiláctica a 2 dosis sucesivas de endotoxina, lo que sugiere que la sustancia mediadora capaz de dar hipertensión pulmonar, se depleta progresivamente. El ácido acetilsalicílico bloquea la hipertensión pulmonar y los efectos agudos hipotensivos de la endotoxina (en los perros), debido principalmente a la prevención de la constricción de la vena hepática. El mecanismo por el cual la aspirina bloquea el efecto de la endotoxina sobre el músculo liso se desconoce, pero se piensa que actúa bloqueando los efectos de ciertos mediadores vaso activos incluyendo la histamina, serotonina y bradiquinina, e incluso puede inhibir la síntesis de Prostaglandina F₂ alfa, conocido agente vasoconstrictor pulmonar que es posible, sea también un mediador de los efectos de la endotoxina. (57)

La idea de un factor mediador toma cada vez mayor énfasis si se piensa que ni la hipotensión sistémica

ni la acidosis metabólica producen cambios reflejos en la resistencia pulmonar. En cambio, si la sangre de la circulación sistémica se pone en la circulación pulmonar, aumenta la resistencia pulmonar. Por otra parte, hay autores que han demostrado que la perfusión de lóbulos pulmonares aislados (en perros) con plasma fraccionado de animales con sepsis, produce graves lesiones pulmonares. La fracción plasmática capaz de tal efecto se encuentra entre 1.000 a 10.000 U.S.V. y sería la que contendría péptidos como la bradiquinina y los fibrinopéptidos. (193,194)

Se ha demostrado en el curso de una sepsis, que las lesiones pulmonares pasan por dos fases :

1. Evidencias de shunts pulmonares, generalmente en presencia de radiografía de tórax normal y con una histología que incluye edema intersticial, invasión leucocitaria septal, congestión intravascular y colapso difuso alveolar. (18, 9, 190)
2. Una segunda fase en que se encuentra una bronconeumonía fatal, descrita por Moon, como la lesión pulmonar típica del shock y la sepsis (191, 195). Hay datos que ponen en evidencia que la gravedad y duración de la insuficiencia respiratoria, es significativamente mayor después del comienzo de infecciones severas no pulmonares que después del shock hemorrágico. Así, la bronconeumonía ocurre en el 58 % de los pacientes sépticos y la muerte se debe a shunts en 83 % de ellos. Esto viene a confirmar el hallazgo de los que han afirmado que la sepsis induce shunts, pérdida de la complacencia pulmonar y aumento del trabajo respiratorio. (192)

Shock y Sistema Nervioso Central

El Sistema Nervioso Central tiene una gran importancia en la génesis no sólo del pulmón de shock, sino de lesiones ulcerosas intestinales que pueden aparecer en el curso de una endotoxemia, aunque no haya compromiso circulatorio. Así, por ejemplo, se ha afirmado que las lesiones ulcerosas del tracto gastrointestinal aparecen después de la llegada de endotoxina al 3° ventrículo y no cuando ésta se mantiene en circulación sistémica. De igual modo, se ha demostrado que la fiebre por endotoxina está mediada en parte por la acción directa de la endotoxina en el Sistema Nervioso Central, en centros localizados en el hipotálamo posterior. (94, 95)

Hasta ahora, nada se ha adelantado en las razones por las cuales se producen problemas de conciencia durante el shock: ¿ es sólo la hipoxemia ? ¿ O también hay problemas derivados de la microcirculación, o hiponatremia, o alteraciones en los productos de desecho, pero que no son convenientemente depurados ?

Las preguntas nacen del conocimiento que se tiene en el sentido que para que una sustancia tenga acción directa sobre el S.N.C., debe contactar con los elementos neurales cerebrales o de la médula. Para que ello suceda, es preciso que se dañen los vasos cerebrales y se detecte endotoxina en el L.C.R. y ésto ocurre muy raramente, en la primera fase del shock, donde está indemne el endotelio vascular cerebral y el endotelio de los plexos coroides y aracnoides. (96)

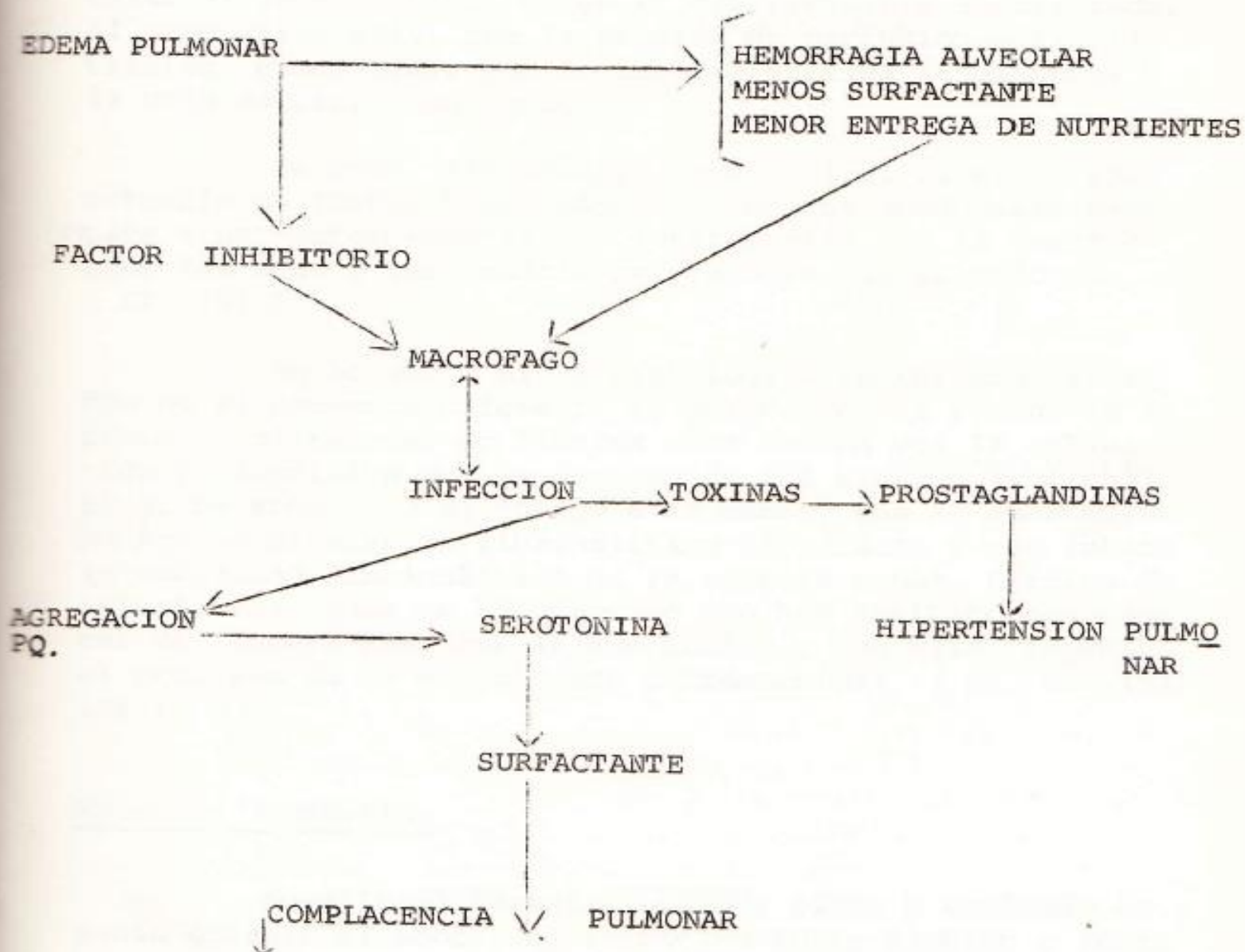
Se desarrolló la hipótesis que la hipoxia cerebral era un evento primario en el pulmón de shock, porque en animales en los cuales el cerebro había sido perfundido con sangre venosa, se desarrollaban lesiones pulmonares.

Sin embargo, la perfusión del cerebro con sangre venosa es considerablemente diferente de la situación clínica del shock. Es aparente, pues, que el pulmón de shock o post-traumático tiene una etiología multifactorial con 4 factores primarios interrelacionados: puede comenzar con una ventilación alterada seguida de cambios hemodinámicos e influenciada por efectos del balance hídrico en el pulmón y daño pulmonar por microémbolos, sustancias tóxicas y metabolismo alterado. (98)

Esto sugiere que la clave para un manejo cuidadoso del paciente es la prevención de estos factores.

En lo que dice relación con el mecanismo exacto productor de la lesión pulmonar, hay evidencias experimentales suficientes como para sugerir que la deposición de fibrina intravascular y la agregación plaquetaria, están aceleradas en la sepsis y que, a nivel pulmonar puede ocurrir una acumulación selectiva de plaquetas. Desde los agregados plaquetarios, a su vez, pueden liberarse sustancias capaces de actuar a nivel vascular pulmonar y del músculo bronquial. Así, la liberación de serotonina desde las plaquetas secuestradas en los capilares pulmonares, puede ser responsable de una disminución de la actividad surfactante que resultaría en edema pulmonar. Otros autores han hallado una caída aguda en la complacencia pulmonar, un aumento de la resistencia pulmonar no elástica y una caída en la pO_2 , como resultado de la agregación plaquetaria en los pulmones, inducida por la protamina. (Ver esquema Shock y Pulmón).

SHOCK Y PULMON



¿ Y el riñón ?

En el shock endotóxico, cae el volumen plasmático y una porción del volumen se mueve desde el espacio vascular al intersticial, donde es efectivamente secuestrado. Al producirse ésto, cae la presión de perfusión y la filtración glomerular, con lo cual se explica la oliguria y la baja excreción de sodio.

Se cree, sin embargo, que a nivel renal no sólo actuaría un factor hemodinámico, sino que obedecería también a un factor humoral que interferiría con la reabsorción del agua y que tendría propiedades vasodilatadoras. (82, 181)

En lo que a nivel histológico se refiere, el riñón no se comporta diferente al pulmón; en el riñón, la deposición glomerular de fibrina está movida por la inhibición y deprimida por la activación del sistema fibrinolítico. Se sabe, en el conejo a lo menos, que la endotoxina no activa el sistema fibrinolítico circulante y que inhibe la actividad fibrinolítica de la corteza renal. Esto, es de importancia, pues se ha descrito que hay antibióticos capaces de interactuar con la endotoxina y con ello, impedir el problema de la coagulación intracortical. (83, 182, 183, 184)

Shock e Intestino

No sólo el corazón, pulmón, riñón y encéfalo se dañan durante el shock. El intestino sufre también e incluso, puede obstruirse. El problema surge, por una disminución del débito cardíaco y por una resistencia anormalmente baja de los vasos intestinales. De este modo, puede

concebirse que las lesiones a nivel intestinal pueden prevenirse aumentando la habilidad del corazón como bomba, o aumentando el volumen circulante utilizable por esta bomba o restaurando el tono y la resistencia normal de los vasos sanguíneos.

Así, si a perros en shock se les inyecta atropina para prevenir la destrucción intestinal y la pérdida de líquido que resulta de esta destrucción, se demuestra que tal medida (atropinización) tomada previamente a la reposición de volumen, logra disminuir al mínimo la pérdida de líquido por el intestino hipóxico.

El papel del digital como un restaurador de la fuerza contráctil del corazón, no se discute; pero sí se discute su probable rol etiológico en la enteropatía necrótico-hemorrágica que puede complicar a una sepsis (33,40, 137)

Shock - Hipoxia

De lo que se lleva discutido, resulta evidente que la hipoxia constituye un factor de extrema importancia en el shock. Se ha demostrado, además de todo lo expuesto, que en mayor o menor grado constituye una expresión de la hipoxia, que en las células con déficit de oxigenación sobreviene una pérdida de la fosforilación oxidativa y que esta alteración produce degradación de los compuestos purínicos. Las células así dañadas, pierden purinas en forma de adenosina o inosina en los líquidos tisulares. El proceso catabólico degrada estos compuestos a través de varias etapas, a hipoxantina y de aquí a ácido úrico. La última etapa es irreversible. (99, 100)

Así, mientras la hipoxantina puede ser convertida a ATP por vía alternativa, cuando la hipoxantina es cambiada a xantina y ácido úrico, por la xantina oxidasa, la base purina se pierde permanentemente y la célula no puede formar ATP aunque haya O_2 presente. Además, la célula exhausta tendría, con toda probabilidad, insuficiente energía para la metabolización de glucosa. (209)

Recientemente se ha dado: hipoxantina como reemplazo de la purina; allopurinol como agente bloqueador y alfa quetoglutarico como fuente de energía. Por lo menos en perros en shock, en los que se usó estas sustancias, se logró demostrar una mayor sobrevivencia. (101)

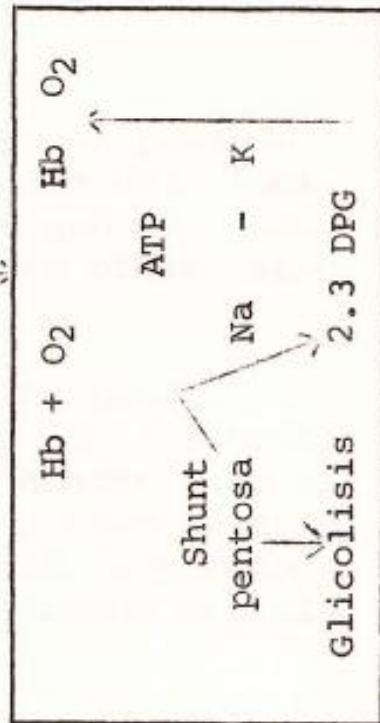
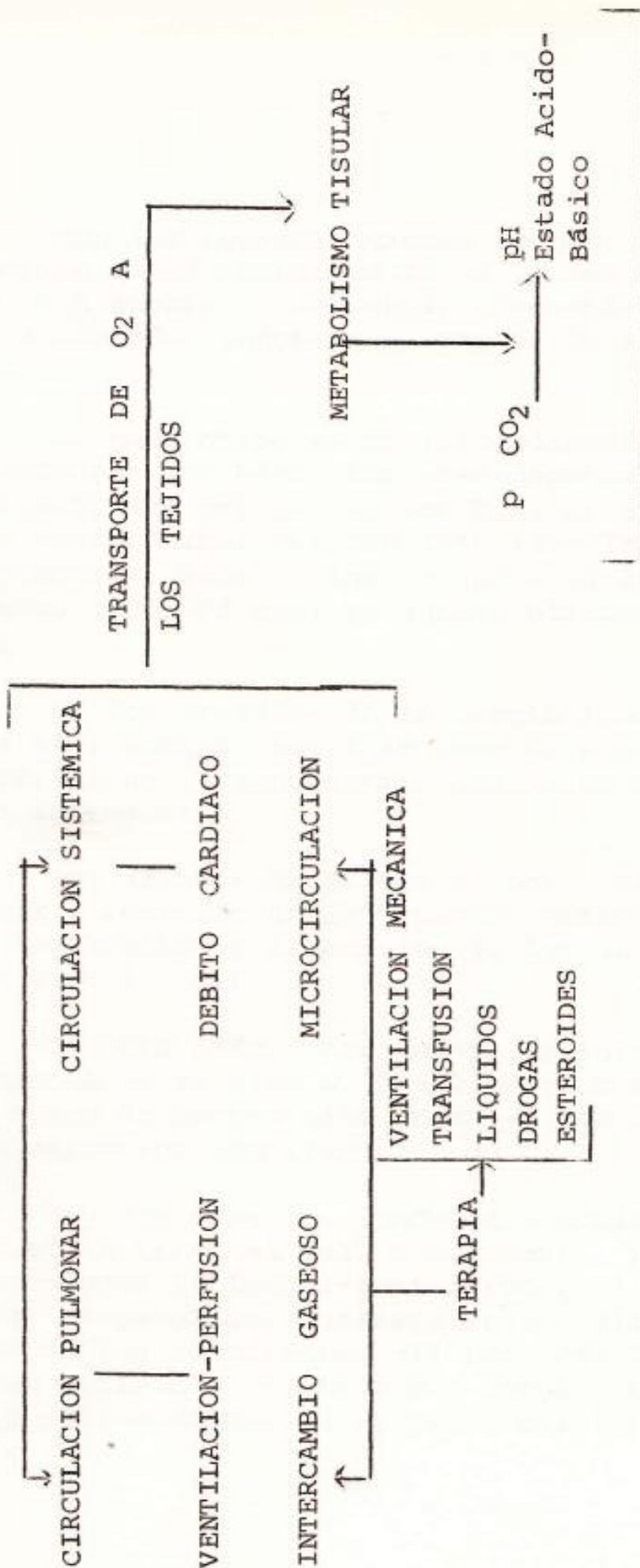
Todo esto permite apreciar que las interrelaciones entre los componentes del sistema de transporte de O_2 , principalmente los pulmones, sangre y el sistema hemodinámico, es muy complejo en el paciente en shock.

Pueden ocurrir fallas en cualquier parte del sistema y una disminución de la eficiencia de un componente, puede producir la falla del otro. Esta condición es capaz de marcar el comienzo del círculo vicioso de la hipoxia que, en último término, desemboca en la muerte.

La figura del cuadro 4 ilustra los varios sistemas de retro-alimentación implicados en el transporte de O_2 .

S H O C K

SISTEMA HEMODINAMICO



Con las consideraciones hechas, ya es posible introducirse en el conocimiento de la patogenia del shock séptico, sin embargo, cabe aquí, preguntarse qué es esa sustancia llamada endotoxina, capaz de tanto efecto indeseable.

La endotoxina es un lipopolisacárido producido normalmente por las bacterias gram-negativas en el intestino y detoxificado por el sistema R.E. en el hígado y en el bazo. Es neurotóxico, provoca daño vascular y vasoconstricción esplácnica. Esta toxina consiste en lípido A y Ketodeoxioctonato (KDO) al cual se adosan oligosacáridos específicos O.

De los estudios de la sensibilidad primaria y secundaria a la toxina, nació la idea de prevenir al estilo de Jenner, si no la septicemia, por lo menos la grave respuesta a la toxina.

Los efectos de la toxina son: fiebre, daño tisular, shock, reacción de Shwartzman, activación de la cascada de las kininas y liberación de las enzimas lisosómicas (ver esquema). (45)

De otro lado, casi todas las infecciones bacterianas agudas se asocian a Complemento normal o elevado, pero en casos de bacteremias gram (-) con shock, se ha demostrado depresión significativa de C3.

Hay dos vías que conducen a activación de C3 y a la secuencia terminal del Complemento y que es iniciada por complejos antígenos-anticuerpos. El otro camino, la vía de las properdininas, consiste en proteínas plasmáticas distintas de los componentes clásicos del Complemento que pueden ser activadas in vitro por complejos polisacáridos y por lipopolisacáridos de la pared celular de bacilos gram (-).

El sistema del Complemento consiste en tres unidades funcionales: dos vías para la activación; el clásico y el sistema de las properdinas que juntan enzimas llamadas C3 convertasas, que activan una tercera unidad funcional a C3 y a la secuencia del complemento terminal C5-C9.

La iniciación de la vía clásica ocurre por activación de C1 a C1 después de unión a complejos antígeno-anticuerpo conteniendo Igm o IgG. C1 rompe C4 y C2 cuyos fragmentos mayores se combinan para formar C42. C42 activa a C3 y a la secuencia terminal C5 - C9.

Los pacientes con shock por sepsis gram (-) tienen nivles deprimidos de C3 implicando que la vía clásica, la vía de las properdinas o ambas han sido activadas. El hecho que previamente al desarrollo del shock se active C3-C9 puede indicar que las actividades biológicas derivadas de esta porción de la secuencia del complemento, contribuyen a la evolución del shock ya que estos fragmentos son capaces de liberar histamina de las células cebadas, provocando lisis de células como las plaquetas, que lleva a liberación de mediadores vasoactivos adicionales y a productos activos en la coagulación. (211)

FISIOPATOLOGIA

Starling ha descrito los factores que influyen en el intercambio líquido transcapilar :

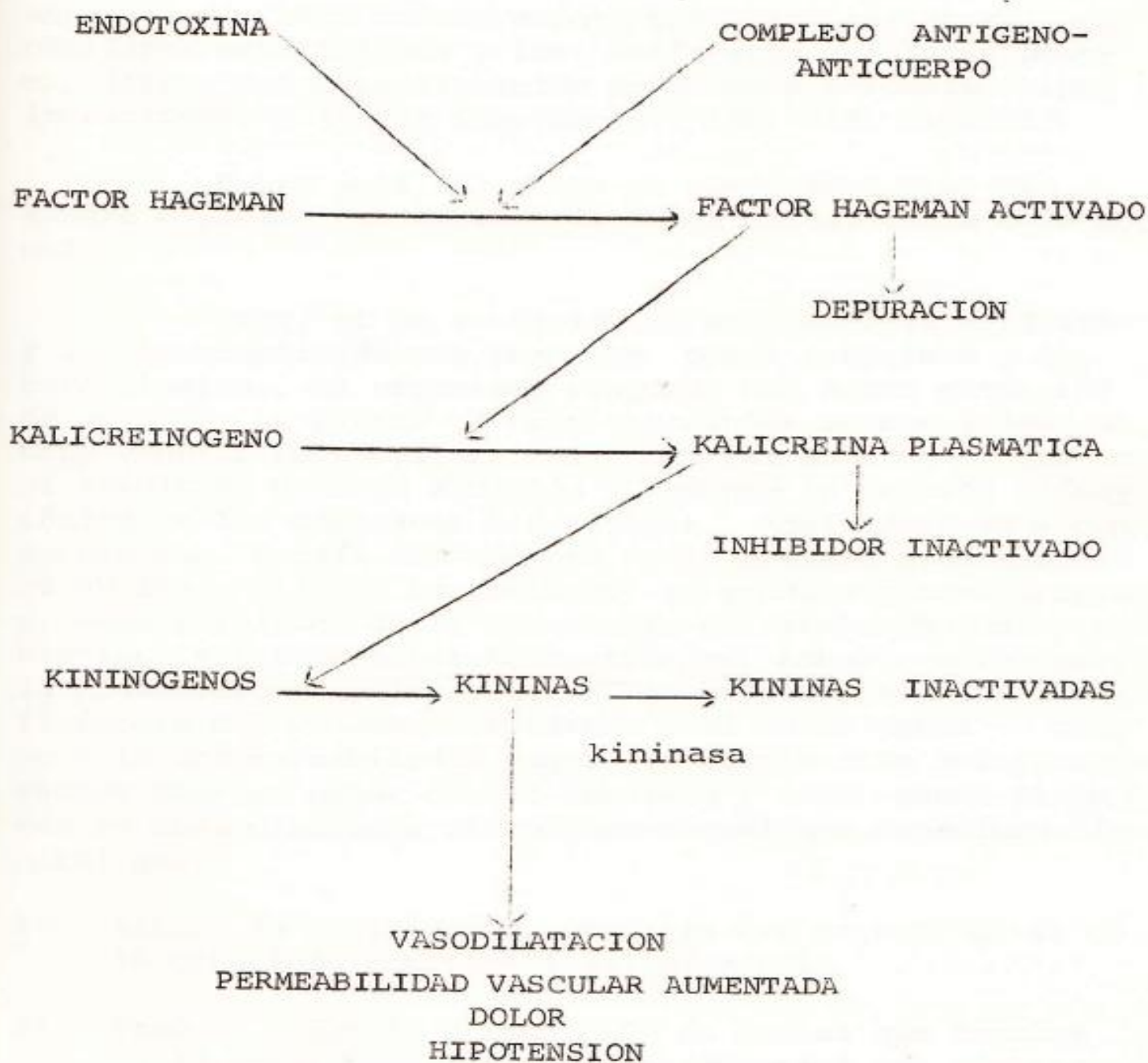
1. La diferencia de presión hidrostática a través de la membrana capilar.
2. La diferencia en la presión osmótica protéica entre los espacios intravascular e intersticial.
3. Las propiedades de la membrana capilar que influyen en la transferencia de líquidos.

Con la constricción arteriolar sostenida en el shock endotóxico, que baja la presión hidrostática capilar, no está implicado en el shock el primer factor de la hipótesis de Starling. El 2º factor no es de primordial importancia ya que hay experiencias que demuestran que no hay cambios en la concentración de proteínas plasmáticas en la cuarta hora después de comenzado el shock. (50, 51, 108, 109)

En cambio, se han observado cambios en las propiedades físicas de la membrana capilar.

En la fisiopatología del shock toxinfecioso hay algunos hechos que vale la pena destacar. La causa está en las endotoxinas de las bacterias gram-negativas que producen una lesión del endotelio vascular, iniciándose entonces una reacción en cascada que termina con la transformación de kininógenos en kininas, que son potentes vasodilatadores y, por lo tanto, serían responsables de la vasodilatación sistémica y caída de la presión arterial que se producen en las primeras etapas del shock endotóxico. (110, 111, 114, 115)

CASCADA DE LAS KININAS



Sobreviene entonces, una alteración de la relación volumen/capacitancia con lo que se produce una oligohemia relativa. La respuesta del organismo es un aumento de sustancias vasoactivas como la adrenalina y noradrenalina. Tales aminas vasocontraen los esfínteres precapilares arteriulares y los esfínteres venulares postcapilares. Con esta situación se produce acidosis, hiperlactacidemia y anoxia isquémica. (112, 113, 116, 117)

Hasta aquí, el shock es reversible y el uso de sangre o plasma restaura la dinámica circulatoria a lo normal.

Pero, si la situación se mantiene, la acidosis y la hiperlactacidemia provocan menor respuesta a las catecolaminas, el organismo responde con mayor secreción de aminas y se pierde el tono arteriolar manteniéndose el tono venular postcapilar. El encharcamiento de sangre es el resultado de esta anomalía y aumenta la presión hidrostática en los capilares congestivos. Aquí aparecen 2 consecuencias. A raíz del aumento de la presión hidroestática en los capilares congestivos, se produce plasmaféresis y, como resultado de la mantención del encharcamiento, sobreviene sufusión hemorrágica tisular. Ambas condiciones, la plasmaféresis y la sufusión hemorrágica, aumenta la deficiencia del volumen circulante y el shock entra camino a la irreversibilidad. Aquí, la disminución del retorno venoso provoca menor débito cardíaco y ésto menor flujo, con lo cual disminuye el volumen circulante sanguíneo visceral que :

- 1° Altera la circulación coronaria con decrecimiento de la capacidad contráctil del miocardio.
- 2° Produce oliguria y secreción de renina que termina en la mayor producción de angiotensina que contrae

más aún las arteriolas y se secreta aldosterona; se retiene Na^+ y se pierde K^+ . (161, 162) .

- 3° A nivel intestinal, por la anoxia derivada del déficit de flujo, aumenta la permeabilidad con lo que se pierde más plasma hacia el lumen y pared intestinal, se destruyen las células parietales y pasan al organismo sustancias tóxicas y se atrapa sangre en el sistema portal debido a liberación de histamina.
- 4° En la intimidad de la máquina metabólica da como resultado acúmulo de ácido láctico, balance nitroge-nado negativo , alza de la uremia, acetonemia, amino aciduria, hiponatremia e hiperkalemia con déficit de K^+ intracelular. (164)
- 5° En el sistema retículoendotelial la anoxia deprime la capacidad de detoxificación.
- 6° Debido al stress y al shock se libera fibrinógeno que aumenta la agregación eritrocitaria y conlleva un éstasis de la microcirculación. La acidosis y la circu-lación de fibrinógeno establecen las condiciones para la coagulación intravascular y el consiguiente consu-mo de factores de la coagulación, fibrinolisis y au-mento del tiempo de coagulación. Por otro lado, como respuesta a la endotoxina, exotoxinas, serotonina y ADP, hay aumento de la adhesividad plaquetaria y ello podría llevar a microembolismo diseminado.(77,118,119, 163)

En esta situación, hay una serie de mecanismos hormonales y de otro orden, que se encuentran implicados y ellos son :

- 6.1. Nor-adrenalina : que disminuye el tiempo de coagulación.
- 6.2. Hormonas suprarrenales: que elevan el fibrinógeno y los factores II, VII y X.
- 6.3. Hemólisis eritrocitaria: que libera tromboplastina y ADP que hacen agregarse a las plaquetas entre sí.
- 6.4. Toxinas bacterianas: que en el caso del Estafilococo y de la Escherichia coli provocan agregación plaquetaria y depleción de fibrinógeno.

El conjunto de estos considerandos se encuentra expresado en los cuadros 5 y 6. Este último, muestra lo que sucede en la etapa más tardía del shock, en la que aparece insuficiencia cardíaca. En el cuadro 7, en cambio, aparece la fisiopatología que se propone en la actualidad para la bacteremia por gram-negativos.

No deberá olvidarse que shock es un término descriptivo para denotar un síndrome caracterizado por postración, frialdad y humedad de la piel, colapso de venas superficiales, alteración del estado mental y supresión de la formación de orina. (196)

En la búsqueda de la terapia por la cual esta complicación pudiera revertirse, el clínico fué atraído por agentes terapéuticos que restauraran la Presión Arterial a niveles más normales y así usó la adrenalina y sus análogos.

Después se hizo aparente que la taquicardia, la presión arterial y el débito cardíaco eran indicadores secundarios del desorden circulatorio subyacente. El disturbio era más bien una reducción en el flujo sanguíneo efectivo, que una presión arterial inadecuada.

A medida que se altera la perfusión de tejidos vitales, el intercambio transcápilar de sustratos esenciales y de oxígeno se daña y la hipoxia tisular se compensa inicialmente con metabolismo anaeróbico que termina por acumular ácido láctico (197, 198)

Al continuar el déficit de oxígeno se produce daño celular, ruptura de lisosomas y mitocondrias y el proceso metabólico orgánico va a desembocar en la muerte. (199)

En un modelo circulatorio deben identificarse cinco componentes primarios:

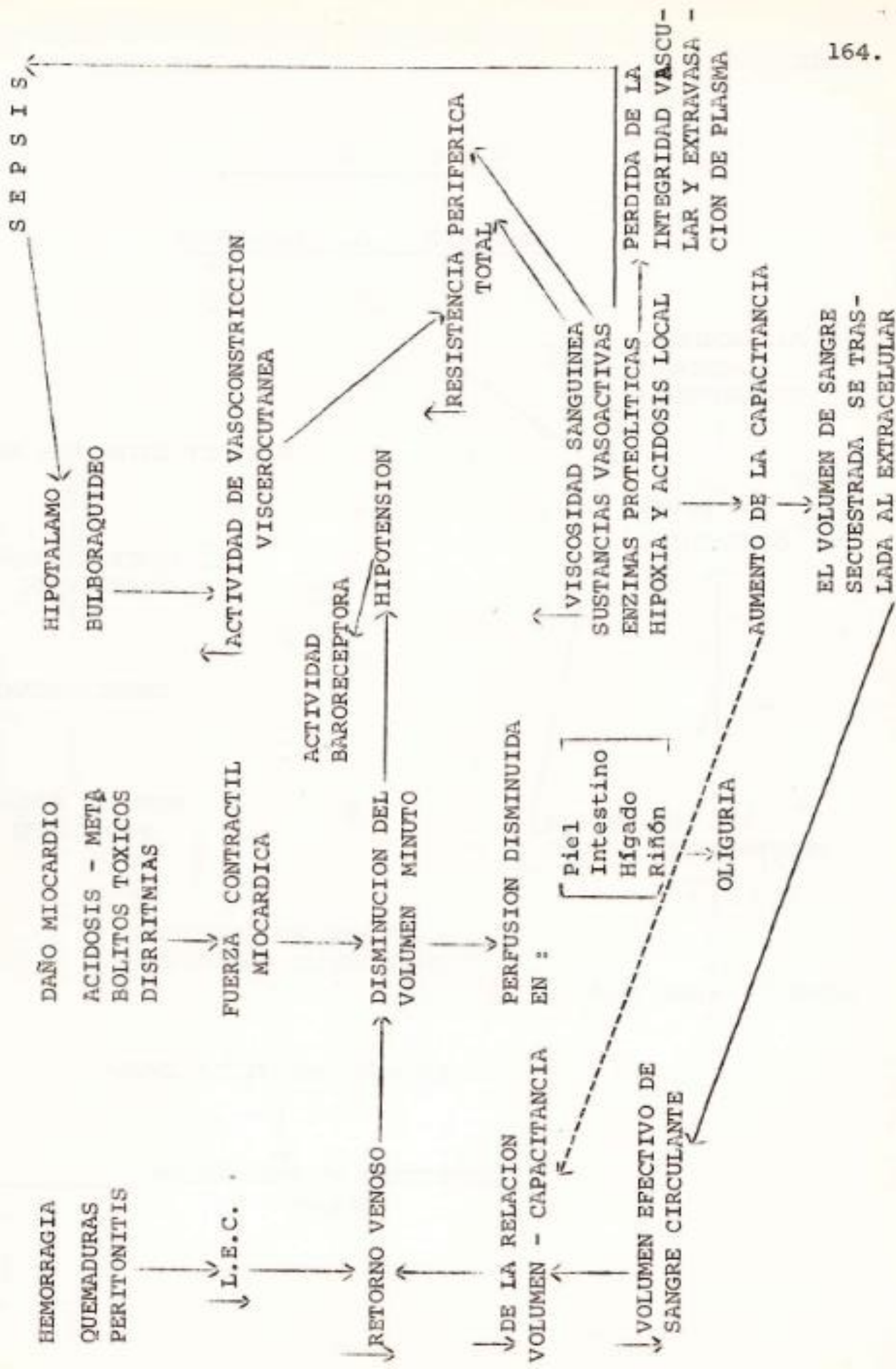
1. Circuito de Resistencia, que incluye arterias y arteriolas, es el principal lugar por donde la sangre es llevada al lecho capilar de intercambio.
2. Lecho Capilar, que es un circuito pasivo. El flujo sanguíneo a través del lecho capilar y la inter-relación entre el líquido intersticial y el intravascular están regulados por controles neurohumorales sobre las arteriolas precapilares y las vénulas postcapilares.
3. Capacitancia Venosa, las metarteriolas son puentes entre la resistencia arterial y los vasos venosos postcapilares; de aquí que la sangre pueda ser derivada desde el circuito de resistencia al de capacitancia, so-layando de este modo el intercambio vascular capilar.
4. Volumen Sanguíneo

5. Corazón, bomba que provee el poder hidráulico para la circulación.

De este modo, la resistencia exagerada en el circuito arterial, la derivación de la sangre a través de comunicaciones arteriovenosas, la excesiva resistencia en el lecho venoso post capilar, el encharcamiento sanguíneo en el lecho venoso de capacitancia dilatado, la reducción en el volumen sanguíneo, la falla del corazón en servir como bomba o una obstrucción al flujo sanguíneo a través del sistema, constituyen 7 defectos mayores que tienen que ver con la insuficiencia aguda de perfusión y con los signos clínicos de shock.

El débito cardíaco está determinado por sus relaciones entre la resistencia arterial, capacitancia venosa y volumen sanguíneo y la competencia del corazón para expeler volumen. La Presión Arterial, a su vez, puede mirarse como el producto del débito cardíaco y la resistencia en el circuito arterial. De aquí que débito cardíaco y presión arterial, aunque referencias mensurables del estado hemodinámico, constituyen variables secundarias. Así mismo, el valor potencial de las drogas vasoactivas para el tratamiento deben ser evaluadas en base a sus acciones sobre los cinco componentes primarios del sistema circulatorio y en relación a los 7 defectos mayores ya enumerados, en término de aquellos componentes. (200)

P A T O G E N I A D E L S H O C K



C U A D R O N° 6

INSUFICIENCIA CARDIACA

MENOR PERFUSION TISULAR

↓
ENCHARCAMIENTO
PERIFERICO

↓
PLASMAFERESIS

↓
MENOR VOLUMEN
CIRCULANTE

↓
DISMINUCION DEL FLUJO
SANGUINEO AL CEREBRO

↓
MENOR ACTIVIDAD SIMPATICA

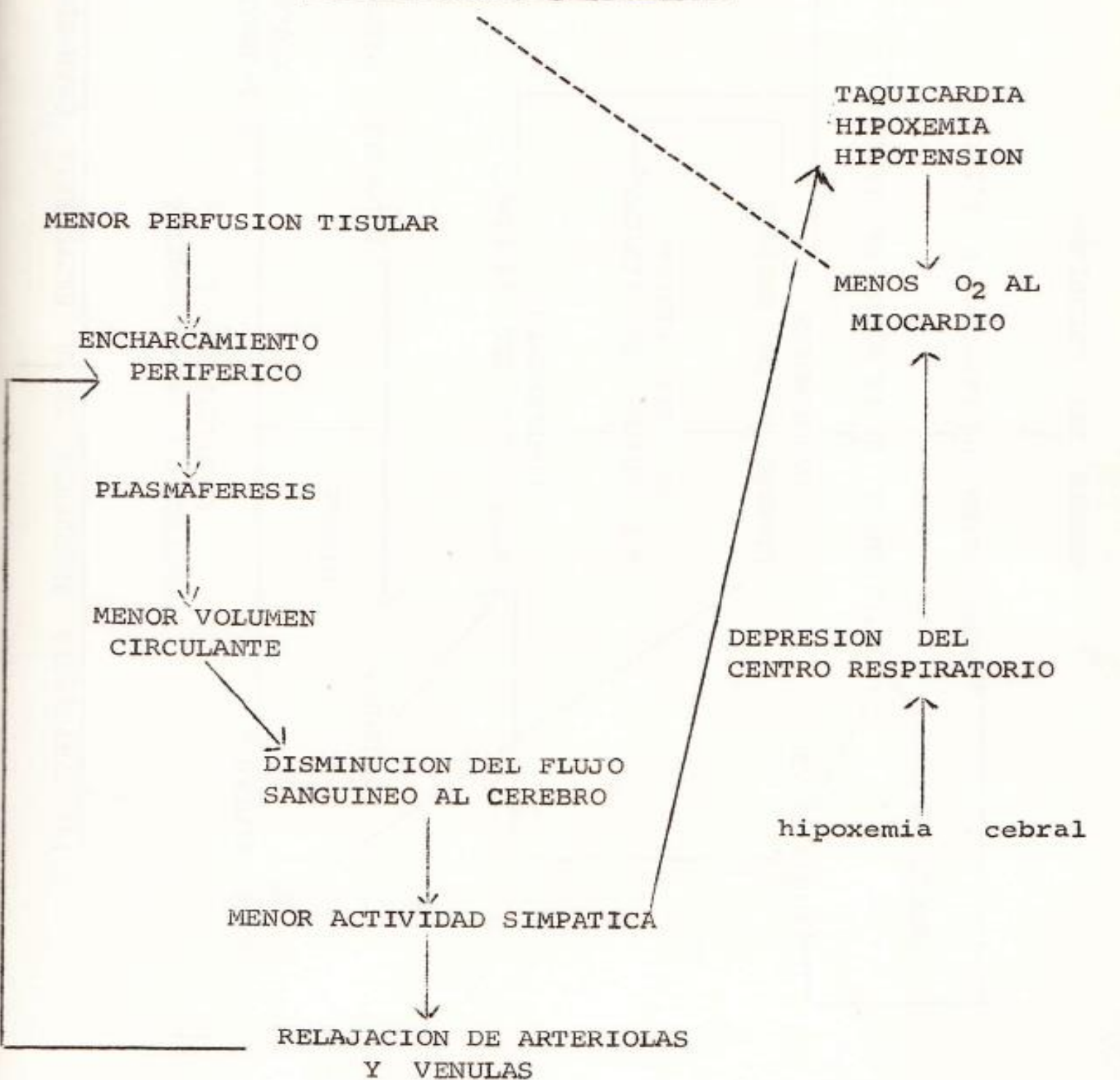
↓
RELAJACION DE ARTERIOLAS
Y VENULAS

TAQUICARDIA
HIPOXEMIA
HIPOTENSION

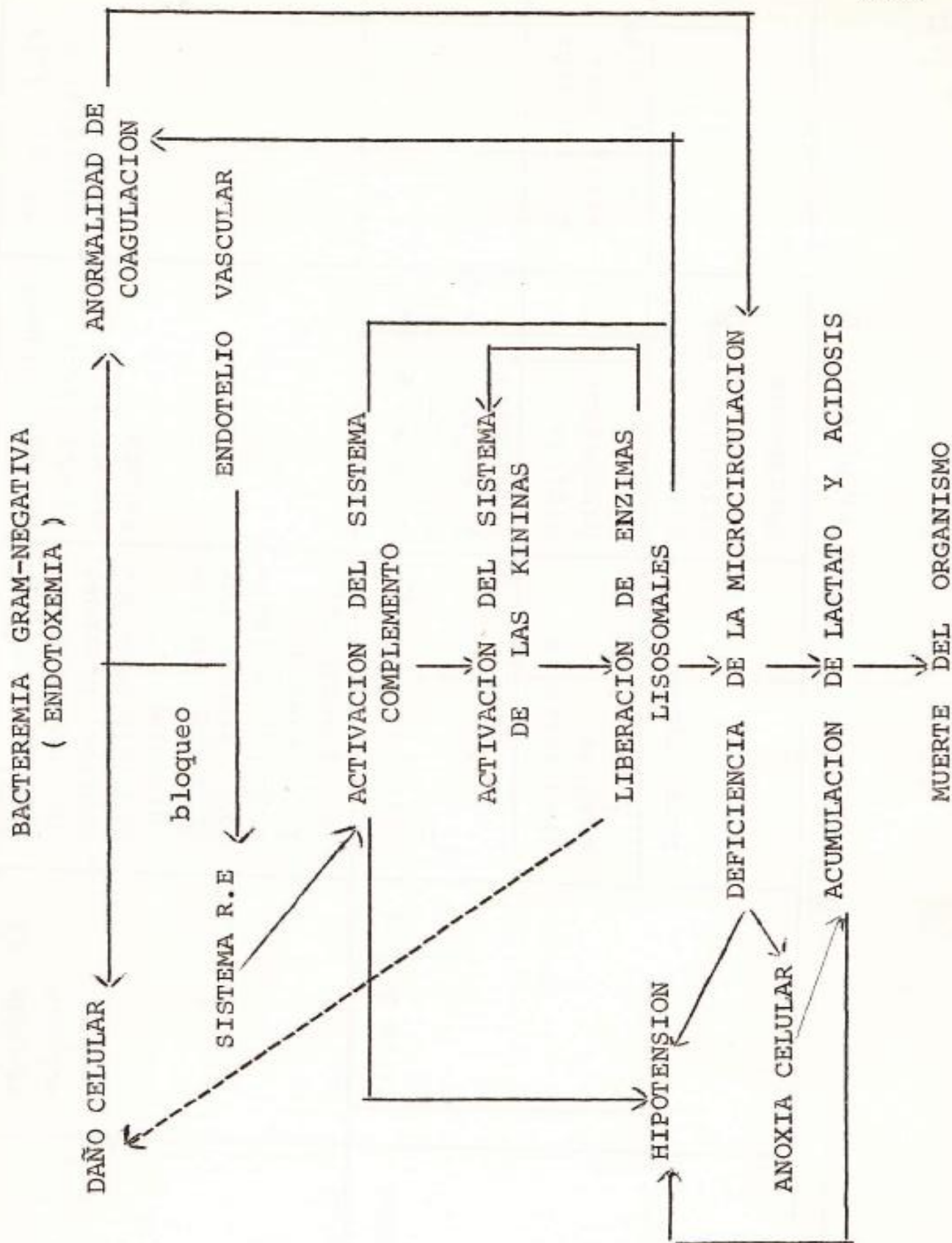
↓
MENOS O₂ AL
MIOCARDIO

↑
DEPRESION DEL
CENTRO RESPIRATORIO

↑
hipoxemia cerebral



FISIOPATOLOGIA PROPUESTA DE LA BACTEREMIA GRAM-NEGATIVA



CLASIFICACION DE LOS ESTADOS DE SHOCK Y LAS
CONCEPCIONES DE SU MANEJO

TIPO DE SHOCK	MECANISMO PRIMARIO	CAUSAS CLINICAS	TERAPIA PRIMARIA	TERAPIA SECUNDARIA
Hipovolémico	Pérdida de volumen	<u>Exógeno</u> : hemorragia, quemaduras, vómitos, diarreas, diuresis osmolar, (diabetes). <u>Endógeno</u> : inflamación, trauma, toxiquete, estímulo - los adrenérgicos (Feocromocitoma)	Reponer volumen, electrolitos, coloides y sangre	Bloqueo Alfa adrenérgico
Cardiogénico	Falla de bomba	Infarto miocárdico	Mantener perfusión coronaria y reducir la sobrecarga	
		Insuficiencia cardíaca	Digital Diuréticos	Estimulación Alfa y Beta adrenérgica
		Disrritmias	Fármacos antiarrítmicos, cardioversión, marcapasos	

Sigue en hoja N° 168

CLASIFICACION DE LOS ESTADOS DE SHOCK Y LAS

CONCEPCIONES DE SU MANEJO

TIPO DE SHOCK	MECANISMO PRIMARIO	CAUSAS CLINICAS	TERAPIA PRIMARIA	TERAPIA SECUNDARIA
Disfunción vasomotora. a. Resistencia alta o normal. b. Resistencia baja.	Capacitancia venosa expandida. Shunt arterio venoso	Shock bacteriano Neumonías, peritonitis, abscesos.	Antibióticos, drenaje, corticoides.	Estímulo Beta adrenérgico. Bloqueo Alfa adrenérgico.
			Control de la infección	Estímulo Alfa y Beta adrenérgico.
Obstruccionivo	Obstrucción de un conducto principal al flujo sanguíneo	Obstrucción de cava Pericarditis Embolia pulmonar Aneurisma Disecante.	Alivio mecánico	Estimulantes Alfa y Beta adrenérgicos, by pass pulmonar, trombolisis, by pass quirúrgico
			Drenaje, aspiración	
			Anticoagulación	
			Hipotensión inducida.	

CLINICA

La única forma de hacer el diagnóstico de bacteremia gram-negativa con certeza, es el aislamiento del germen causal por medio de hemocultivos. Sin embargo, el rápido curso de esta afección y su alta mortalidad requiere, a menudo, que el diagnóstico y la terapia se hagan en base a los hallazgos clínicos previos a la recepción del resultado del hemocultivo.

La enfermedad se presenta con calofríos, fiebre alta y postración y después de 4 a 8 horas, aparece hipotensión. Sin embargo, no más de un 30 % de los pacientes muestran esta característica ya que, en el 60 a 70 % de los casos, las manifestaciones son más sutiles y deben medirse como patrones muy inespecíficos. (32, 35, 36)

Estas manifestaciones pueden ser :

1. Calofríos, fiebre e hipotensión
2. Fiebre prolongada diaria o intermitente.
3. Taquipnea y alcalosis respiratoria.
4. Oliguria
5. Hipotensión.
6. Alteraciones de conciencia tales como agitación, confusión, estupor, sopor.
7. Acidosis.
8. Hipotermia.
9. Pioderma gangrenoso.

La fiebre frecuentemente está presente, aunque puede faltar en los pacientes seniles, en aquellos que es tán bajo terapia esteroïdal, en los enfermos urémicos y en los hipotensos.

Sólo 3 series han concretado específicamente la incidencia de hipopirexia relativa en el curso de una baceremia.

Debe tenerse en cuenta, que la aparición de hiperpnea con alcalosis respiratoria en ausencia de enfermedad pulmonar, es un buen índice para sospechar el comienzo de una sepsis.

El aspecto del paciente se describe como pálido, sudoroso, con enfriamiento y cianosis distal. El shock caliente que se atribuye a la sepsis por gram-negativo, es raro de ver. (176, 177, 173)

Para evaluar la gravedad de un estado de shock, para controlar su evolución y para juzgar la efectividad de las medidas terapéuticas que se empleen, es de gran utilidad observar periódicamente los siguientes parámetros:

1. Los signos de insuficiencia circulatoria como palidez, sudoración y enfriamiento. Al respecto, cabe señalar que, aunque haya una presión arterial normal, el pa - ciente puede estar en insuficiencia circulatoria y transpirar profusamente. El enfriamiento es bueno buscarlo no tanto en las manos del enfermo, sino en la frente y la nariz.
2. Los signos de insuficiencia circulatoria renal; aquí vale la pena el saber la diuresis horaria cuyo valor debiera ser de sobre 35 cc x hora.

3. Los signos de insuficiencia circulatoria cerebral. Se miden observando el grado de compromiso de conciencia.
4. La Presión Venosa Central, que se considera un buen reflejo del volumen sanguíneo funcional. Debe tenerse en cuenta, que la P.V.C. (presión venosa central) como medida estática, puede dar una información que induzca a error. De este modo, deberá usarse como dato más fiel, el cambio que pueda sucederle durante una expansión de volumen y esta medición será el dato que comandará la cantidad de volumen que deberá agregarse.

Una P.V.C. normal equivale a una Presión de llenado de Ventrículo derecho óptima y asegura un débito normal.

Una P.V.C. baja o su descenso durante la observación de la evolución de un paciente, permite la administración adicional de líquidos sin el peligro de producir un edema pulmonar. Sin embargo, puede presentarse edema agudo pulmonar con PVC normal o bajar en aquellos casos que el ventrículo izquierdo falle en forma más o menos aguda (infarto de ventrículo izquierdo, crisis hipertensiva, etc.) (212, 213)

Es en extremo difícil poder decir algo con respecto al diagnóstico diferencial que surge de una clínica, que como la del shock, es inespecífica. Por cierto, que es posible sospechar las afecciones de base pero, sin duda, en un número no despreciable de casos se yerra en la etiología del shock séptico.

Así, si se produce un shock febril en un paciente icterico con o sin hepatomegalia y con o sin dolor en el hipocondrio derecho, debe sospecharse fuertemente una colangitis, un absceso hepático, un quiste hidatídico supurado. Sin embargo, hay un cierto número de casos por cierto,

en los cuales la ictericia, la hepatomegalia y el dolor (incluso con reacción peritoneal), fueron parte de la sepsis. Estos pacientes han sido enviados a la intervención quirúrgica con la esperanza del drenaje del foco infeccioso y sólo se ha encontrado un hígado aumentado de volumen sin otra patología que la tumefacción turbia como efecto séptico. (153)

Por otro lado, en un paciente con shock febril con una masa en un flanco, dolorosa o no, con o sin pelotazo renal y con o sin contacto lumbar, debe sospecharse la hidropniefrosis y el absceso perinefrítico. Pero también, se ha encontrado que la masa resulta ser una colección supurada retroperitoneal como resultado de una perforación cubierta de colon o como expresión de un absceso de páncreas.

Un problema no despreciable es el que da el hallazgo de una neumopatía en el curso del examen practicado durante un shock febril. Esta neumonía puede ser la expresión de un lugar más donde metastizó gérmenes un foco infeccioso lejano, pero también puede ser la neumopatía per se, el origen del cuadro séptico. Otras veces esta "neumonía", corresponde en realidad a un pulmón de shock o a un edema pulmonar como parte de una claudicación miocárdica por toxemia. (152)

TRATAMIENTO

1. El paciente debe quedar en decúbito horizontal. La posición de Trendelenburg, usada para luchar contra los efectos deletéreos de la hipotensión, no es recomendable pues las vísceras caen hacia el diafragma y ello hace disminuir el volumen torácico, aumenta el trabajo respiratorio, disminuye la presión negativa intratorácica y eleva la presión arterial y venosa en forma equivalente de modo que su efecto sobre el flujo sanguíneo cerebral (que es el que se pretende mantener), es nulo.
2. Sedar la angustia y el dolor.
La angustia muchas veces es la expresión de la sepsis misma. Si es de intensidad, debiera sedarse con no más de 5 mg. i.m. de Clordiazepóxido. Debe recordarse que este medicamento puede producir hipotensión.
3. Asegurar una buena ventilación pulmonar.
4. Sonda vesical para determinar, hora a hora, si el reemplazo de volumen es adecuado. Si el débito cardíaco es normal (y por lo tanto el flujo sanguíneo renal), habrá una diuresis de 1 cc por minuto.
5. Determinar la Presión Venosa Central.
En general, puede afirmarse que es posible administrar líquidos o sangre mientras la P.V.C. permanezca bajo 10 cms. de agua. Una P.V.C. alta de partida, o que se eleva durante la administración de líquidos, señala una falla cardíaca que es necesario corregir mediante el empleo de agentes con propiedades inotropas positivas. Es un problema corriente durante la terapia del

shock, el hallazgo de hipertensión venosa central con hipovolemia. Se ha demostrado que la digitalización profiláctica (en experimentos en perros) protege de la depresión miocárdica consecutiva al shock y permite al animal sobrevivir más largos períodos del shock a mayores débitos de O_2 . Creen, muchos autores, que la digitalización está indicada en casi todos los pacientes de 50 ó más años que tengan un shock que no responda de inmediato a la terapia. (172, 178)

Es conveniente señalar que durante la reposición de volumen, no deben agregarse agentes presores. Pero, si fuera necesario darlos, la velocidad del flujo del líquido que se está administrando, no debe variarse ya que este cambio, más el agregado del agente presor, puede alterar la relación entre presiones de ventrículo izquierdo, presión diastólica y Presión Venosa, convirtiendo a esta última en poco confiable como anunciadora de la amenaza de un edema pulmonar. (120, 166)

6. Reconstituir la volemia con sangre y plasma primero y con soluciones electrolíticas balanceadas después.

No existe una receta para indicar claramente cuándo debe reponerse el volumen y con cuanta cantidad. Lo mejor es tomar en cuenta que si baja la presión arterial disminuye el débito urinario por hora y baja la Presión Venosa Central, hay un déficit absoluto o relativo de volumen circulante y, en estas condiciones se debe reponer con sueros, plasma o sangre.

Mientras se espera que llegue el plasma o la sangre, usar 1.000 a 2.000 cc. de Suero Fisiológico o de Suero Glucosado al 10 % con 40 cc. de Na Cl al 10 % c/500 cc.

Si el hematocrito está normal, usar plasma cuya cantidad dependerá del estado del shock y de la respuesta circulatoria.

Si el hematocrito está bajo 35 es preferible usar sangre total. Si el shock es inminente, administrar 250 a 500 cc. de inmediato y determinar, según la respuesta clínica (mejoría de la angustia, de la P.A., del débito urinario, de la taquicardia y de la Presión Venosa Central) y según la respuesta del laboratorio (Hematocrito, nomograma de Van Slyke), si es necesario usar mayor cantidad.

Si el shock está en sus primeras etapas o quizás un tanto más avanzado, administrar 500 cc. de sangre total de inmediato y repetir 500 cc. cada media hora hasta un total de 2.000 cc. y ver como están los parámetros clínicos enunciados anteriormente. Si no hay una respuesta clara o persiste el shock, el pronóstico se ensombrece. (135)

7. Uso de antibióticos.

Mientras el valor y la utilidad clínica del empleo apropiado de antibióticos en la práctica clínica no se discute, ha habido considerable controversia sobre el tipo y extensión de la prescripción de antibióticos y de las indicaciones de su uso. (121, 122, 123)

Las consecuencias ecológicas de su amplio uso permanecen con algunas incógnitas, pero pueden hacerse algunas afirmaciones, que son valiosas:

- 7.1. El extendido uso de antibióticos ha conducido a la emergencia de cepas bacterianas resistentes.

- 7.2. La flora "natural" y la flora "hospitalaria" han cambiado.
- 7.3. Ha cambiado, también, la incidencia y la gravedad de las infecciones hospitalarias a causa del uso de antibióticos.
- 7.4. No se respetan las reglas acerca del uso de antibióticos.

Autores como Altemeier y Weinstein han documentado el cambio observado en la ecología de las infecciones bacterianas que se ha visto en la práctica y esto ha sido resumido de la siguiente forma:

Las infecciones causadas por bacilos gram-negativos han ido siendo, con el tiempo, más prevalentes y constituyen un frecuente tipo de infección hospitalaria. Varios centros han encontrado anualmente una frecuencia de bacteremias a gram-negativos en alrededor de 1 a 2 % de los pacientes hospitalizados, con mortalidades entre 30 a 50 %. (124, 125, 126)

La causa de ello es que el uso de agentes antimicrobianos primariamente activos contra gérmenes gram-positivos, ha dado como resultado un salto en el equilibrio ecológico bacteriano para favorecer selectivamente a los gérmenes gram-negativos. (127, 128, 129)

A pesar de la introducción de antibióticos de amplio espectro y antiestafilocócicos, la mortalidad ha aumentado lentamente pero en forma sostenida, ya que en 1965 la mortalidad, que era de 35 %, era casi la misma que la observada en 1941 antes que fuera utilizable la Penicilina. (61, 62)

Usando un criterio estricto, Weintein y Muscher dieron cuenta de un promedio de sobreinfección de 2,2 % y les llamaba la atención, el predominio de gérmenes gram negativos implicados en la mayoría de las sobreinfecciones, más difíciles de tratar que el desorden o enfermedad basal. Estos autores enfatizan la necesidad de evitar los antibióticos en infecciones virales y el uso de la profilaxis antibiótica ya que convierten una enfermedad limitada y benigna, en una afección grave y fatal. (130, 131)

Mc Cabe ha indicado, con bastante precisión a la luz de los conocimientos actuales de microbiología, los antibióticos de preferencia para la terapia inicial en una sepsis por gram-negativos presumida fundadamente.

El agente etiológico puede sospecharse con alguna seguridad según su sitio de origen :

SITIO DE ORIGEN	CAUSAS PRECIPITANTES	AGENTE ETIOLOGICO MAS PROBABLE
Aparato Génito- urinario	Sondas vesicales - Instrumentación - Obstrucción.	E.Coli - Klebsie lla - Proteus - Pseudomona
Aparato Gastro intestinal	Obstrucción - Perfo ración - Abscesos - Neoplasias - Diver tículos.	Bacteroides - E. Coli - Klebsiella - Serratia - Sal monella.
Sistema Biliar	Colangitis - Obstruc ción - Procedimien tos Quirúrgicos.	E. Coli - Klebsie lla - Serratia.
Sistema Repro- ductor	Aborto - Instrumenta ción - Postparto.	Bacteroides - E. Coli - Anaerobios.
Sistema Vascu lar.	Catéteres Endovenosos - Marcapasos - Proce dimientos quirúrgicos.	Pseudomona - Se rratia.
Piel	Leucemia - Agranuloci tosis - Terapia Inmu nosupresora.	Pseudomona - Se rratia.
Aparato Respira torio.	Traqueostomía - Vent ilación Mecánica.	Pseudomona - Kleb siella - Serratia - E. Coli.
	Aspiración	E. Coli - Bacteroi des - Klebsiella.

De la sospecha del agente etiológico
nace la terapia :

AGENTE ETIOLOGICO SOSPECHADO	ANTIBIOTICO A USAR
E. Coli	1. Kanamicina (5mgrs/Kg-p/c/8 hrs.) 2. Polimixina B (0.8 mgs/Kg-p/c/8 h) 3. Gentamicina (1.6 mgs/Kg-p/c/8h)
Klebsiella	1. Kanamicina 2. Polimixina B o Gentamicina 3. Cloramfenicol 50 mg x Kg-p en 24 hrs. más Streptomina 0.50 gr. c/ 12 hrs.
Serratia	1. Gentamicina 2. Kanamicina
Pseudomona	1. Polimixina B 2. Gentamicina
Proteus Mirabilis	1. Ampicilina (1 gr. c/ 6 hrs.) 2. Kanamicina 3. Gentamicina
Proteus Vulgaris	1. Gentamicina 2. Kanamicina
Bacteroides	1. Clindamicina 2. Cloramfenicol

En apariencia, no se ha demostrado que las asociaciones de antibióticos arriba enumerados, tengan mayor actividad antibacteriana que cada uno de ellos, usados individualmente.

Los números puestos frente a cada antibiótico resaltan al que mejor podría resultar para cada germen, obviamente, el clínico generalmente usa el primero y el segundo de cada sección del resumen presentado, más como tranquilidad de conciencia que como una convicción que la asociación es de mejor beneficio.

No es preciso entrar en la farmacología de cada uno de los antibióticos que se han nombrado; sin embargo, es imperioso destacar que la Polimixina B parece ser el único antibiótico capaz de proteger contra la reacción generalizada de Schwartzman que puede ocurrir en el curso de una sepsis a gram-negativos. Se ha demostrado que la Polimixina B tiene actividad anticoagulante y parece interactuar con la endotoxina en la circulación, antes que ésta se fije en los tejidos y desencadene la acción del sistema fibrinolítico que, a nivel de la corteza renal, puede tener franco efecto deletéreo. (156, 174, 175)

A modo de sumario, se describe en orden de preferencia, los antibióticos que pueden ser usados para diferentes gérmenes:

<u>BACTERIA</u>	<u>ANTIBIOTICO</u> (en orden de preferencia).
E. Coli	Ampicilina - Kanamicina - Gentamicina.
Klebsiella	Cefalotina - Kanamicina.

<u>BACTERIA</u>	<u>ANTIBIOTICO</u> (en orden de preferencia)
Enterobacteriáceas	Kanamicina - Carbenecilina - Gentamicina.
Proteus Mirabilis	Ampicilina - Cefalotina
Proteus	Kanamicina - Gentamicina
Pseudomona	Gentamicina - Polimixinas

A causa del rápido efecto de la endotoxina, es urgente que se comience con antibióticos en cualquier paciente sospechoso de un shock endotóxico, aunque no se conozca el germen causal.

Mientras se espera el resultado de los cultivos (sangre, orina, expectoración), se recomienda comenzar con Dicloxacilina 2 gr. c/6 hrs. i.m. Kanamicina (15 mg/Kg-p) en 2 dosis i.v. y Gentamicina (5 mg x Kg-p) en 3 dosis. Otra asociación que se recomienda es la de Kanamicina con Penicilina. Obviamente, la terapia inicial, sin embargo, dependerá de la resistencia bacteriana en un hospital dado y del sitio de origen sospechado.

8. Corticosteroides

La controversia que hay en la literatura médica en relación con el uso de esteroides durante el shock endotóxico es importante. Hay detractores que usan buena argumentación y hay quienes los recomiendan aduciendo que su uso en dosis farmacológicas, reduce los efectos deletéreos de las endotoxinas (especialmente de las endotoxinas coliformes). (18, 19, 132, 133, 180)

En la experiencia acumulada en este Hospital Clínico, no se ha logrado tampoco apreciar ni lo uno ni lo otro. En todo caso, su uso es habitual y por ello se entrará de lleno, no a recomendarlos como medida obligada de terapia, sino a analizar - los a la luz de su acción a nivel del shock endo - tóxico. (20, 21, 179)

Los esteroides poseen numerosas acciones anti shock :

- 8.1. Aumentan el débito cardíaco por tener discreta acción inotropa positiva.
- 8.2. Aumentan el flujo sanguíneo periférico, mejorando la microcirculación.
- 8.3. Activan la neoglucogénesis a partir de aminoácidos y ácidos grasos.
- 8.4. Disminuyen la formación de ácido láctico.
- 8.5. Aumentan la síntesis de ATP, al permitir sortear el bloqueo metabólico del Piruvato a Acetil - Co - A.
- 8.6. Inhiben la transformación de quinínógeno en kinina.
- 8.7. Revierten el desplazamiento del agua del extra al intracelular.
- 8.8. Estabilizan la membrana de las células endoteliales vasculares, disminuyendo el aumento de la permeabilidad vascular que aparece en el shock.

8. 9. Previene la ruptura de la membrana lisosómica. (27)
- 8.10. Previene la desorganización del retículo endoplásmico.
- 8.11. Tienen efecto antitóxico, induciendo la absorción de toxinas por los elementos celulares sanguíneos y protegiendo la membrana celular de los efectos de las toxinas.
- 8.12. Aumentan la actividad enzimática de las células hepáticas.

Las dosis a que deben ser usados los esteroides en el shock, si se les va a indicar, es de 2.000 mgrs. de Hidrocortisona puestos de una vez en 5 a 10 minutos ó 30 mg x Kg-p de metilprednisolona. Las dosis dadas pueden repetirse unas 4 a 6 veces en menos de 4 días. (22, 23, 134, 135)

- 8.13. Hay autores que han encontrado que la Hidrocortisona deprime significativamente la capacidad bactericida del neutrófilo; que la Dexametasona muestra un efecto inhibitorio marginal y que la Metilprednisolona no disminuye la función del neutrófilo. (207, 208)

9. Drogas Vasoactivas

Hay 3 áreas en las cuales es posible que se altere la respuesta simpático-mimética al stress. (Debe recordarse que el desequilibrio entre resistencia arteriolar y venular está mediado por el excesivo tono simpático - mimético).

- 9.1. Deprimiendo la actividad simpática mediante drogas que actúen sobre los ganglios simpáticos.
- 9.2. Deprimiendo la actividad simpática mediante drogas que actúen en las porciones terminales de las fibras simpáticas post-ganglionares.
- 9.3. O, finalmente, por drogas que actúen a nivel de los alfa receptores en la unión mioneural de los órganos efectores.

El sistema simpático adrenérgico realiza sus funciones mediante 2 tipos de receptores, los Alfa y Beta adrenérgicos.

- a. Los receptores alfa-adrenérgicos son puramente vasculares y su estimulación determina vasoconstricción que predomina en los territorios cutáneo, muscular, mesentérico y renal. Su inhibición provoca vasodilatación en dichos territorios.
- b. Los receptores beta-adrenérgicos son cardíacos y vasculares. Su estimulación, a nivel cardíaco produce taquicardia y aumento de la fuerza contráctil y a nivel vascular, vasodilatación cutánea, muscular y mesentérica.

De acuerdo al punto donde actúan y a las acciones que realizan, las drogas vasoactivas pueden clasificarse más completamente, de la siguiente manera :

- Drogas de acción alfa-adrenérgica (Fenilefrina)
- Drogas de acción alfa y beta-adrenérgica (Levofed-Aramina).

- Drogas de acción beta-adrenérgica (Isoproterenol o isuprel).
- Drogas de acción inhibidora alfa adrenérgica (Dibenzylyna).
- Drogas de acción inhibidora beta-adrenérgica.
- Drogas de acción compleja.

Las drogas de acción alfa-adrenérgica no se emplean en la terapia del shock, pues su acción, sin estimulación beta-cardíaca, aumenta la resistencia periférica sin aumento del gasto cardíaco. El objetivo teórico de aumentar la presión arterial, lo logran con aumento de la vaso-constricción en territorios no privilegiados y ello agrava la isquemia existente en ellos y determina sobrecarga de presión del corazón, condición capaz de precipitar insuficiencia cardíaca. (144). Como aumentan la resistencia en el lecho de capacitancia postcapilar, con neta elevación de la presión hidrostática capilar y pérdida de líquido al espacio intersticial, pueden propagar el shock. Su acción alfa adrenérgica se reduce durante la acidosis. (201)

En lo que dice relación con las drogas de acción beta-adrenérgica, puede decirse que son poderosos estimulantes con acción inotropa positiva. Esta acción depende de una buena presión de llenado que supone, a su vez, la restauración, previa a su empleo, del volumen sanguíneo circulante. Por su acción beta-vascular producen vasodilatación, disminuyendo la resistencia periférica y aumentan el flujo en el músculo esquelético y en el mesenterio. La acción inotropa predomina sobre la vasodilatadora y por ello no disminuye la presión arterial, sino que por el contrario, se eleva. Moviliza la sangre

del lecho venoso y con ello contribuye a aumentar el gas to cardíaco. (136, 138, 139, 142, 145)

El inconveniente es que aumentan el consumo de O_2 , la frecuencia y la excitabilidad cardíaca. Las dro gas de acción beta-adrenérgica, como el Isuprel, son de gran utilidad en el shock cardiogénico y en otros tipos de shock cuando la presión venosa central está elevada o se eleva al administrar líquidos.

Experimentalmente se ha demostrado que el Iso proterenol ha sido efectivo en la protección de animales de los efectos letales de la endotoxina. (202)

Los bloqueadores alfa-adrenérgicos , como la Di benzylina, producen vasodilatación arteriolar y venular. Por ser vasodilatadores arteriulares bajan la resistencia periférica y aumentan el flujo y por ser vasodilatado res venulares, disminuye el encharcamiento sanguíneo en el territorio venoso y la salida de plasma desde el capilar hacia el compartimiento extravascular. Previa mente a su uso, debe reponerse la volemia.

Muchos autores han dicho que la Dibenzylina tie ne una acción beneficiosa en la perfusión tisular, en pre sencia de hipotensión e hipovolemia, en virtud de sus e fectos vasomotores. De hecho, la Dibenzylina ayuda a la inactivación aeróbica de la ferritina del hígado y a la función fagocitaria del sistema retículo-endotelial del hígado hipóxico.

Ya se dijo antes, que la digitalización estaría indicada en casi todos los pacientes de 50 o más años, que tengan un shock que no responda de inmediato a la terapia. A pesar de la digitalización, sin embargo, pudiera persis tir una insuficiencia cardíaca congestiva en algún número

de ellos. Aquí es donde la acción rápida de la Dibenzilina sería salvadora ya que : reduce la resistencia venular y arterial y así aumenta el flujo a través de los canales capilares de intercambio, ya que el volumen encharcado en los vasos de capacitancia venosa se moviliza, aumenta el retorno venoso siempre que el volumen sanguíneo sea suficientemente grande como para llenar en forma adecuada el lecho de capacitancia (205, 206). Este aumento en la oferta, junto con la declinación en la resistencia arterial, tiene que ver con el aumento del débito cardíaco y la disminución de la congestión pulmonar.

Varias investigaciones han demostrado que la Dopamina aumenta el débito cardíaco, la presión arterial y el flujo urinario en pacientes que no responden a otros agentes. Incluso, hay estudios comparativos que mues - tran que la Dopamina es más segura y efectiva que el isoproterenol, en pacientes en los cuales se produzca hipotensión, taquicardia y arritmias con esta última amina. (140, 141)

Para ser justos, debe afirmarse sí, que la Do - pamina no es necesariamente más efectiva que el Isoprotenol y la Nor-epinefrina para el tratamiento de todos los pacientes en shock.

La Dopamina como otras aminas simpático-miméti - cas, no debe administrarse hasta que no se haya repuesto el volumen circulante. (143, 147, 148, 149)

Sólo en estudios experimentales se ha podido ob - tener éxito en el uso combinado de agentes bloqueadores alfa-adrenérgicos con Dopamina (150). Experimentalmente se ha demostrado que ésta invierte la acumulación de sangre en el lecho venoso de capacitancia y aumenta la sobrevida del shock producido por endotoxinas. (203, 204)

En todo caso la Dopamina aparece como droga de utilidad en la terapia del shock, pues parece tener un efecto más beneficioso sobre el metabolismo miocárdico que la Nor-epinefrina y que el Isoproterenol; no causa necrosis tisular local y su efecto vasodilatador específico de las arterias renales y mesentéricas la hacen emerger como el agente más aplicable en el shock séptico, si puede mantenerse la presión arterial. (201, 202)

Si bien no es una droga vasoactiva, se piensa fundadamente que la Digital tiene un lugar en la terapia del shock.

La digitalización del corazón mejora temporalmente la habilidad funcional del miocardio para bombear sangre aún en las etapas tardías del shock irreversible; sin embargo, si el shock ha ido muy lejos como para que la digitalización cause recuperación, la naturaleza progresiva de la insuficiencia pronto hace fracasar este efecto beneficioso. (157, 158)

La importancia de la digitalización en el shock irreversible, estriba en que el organismo puede tener un mayor período de oxigenación tisular adecuado y durante el cual cabe la posibilidad de una recuperación. (146, 151)

Se ha hallado que la asociación de Digital con Aminofilina puede reemplazar en buena forma al Isoproterenol.

Así, la aminofilina es capaz de subir la presión sistólica y el débito cardíaco y de disminuir la resistencia periférica, lo que unido a las acciones del digital ha hecho que esta asociación se use entre nuestros pacientes.

10. Corrección de la acidosis

Si la acidosis se evidencia con un pH menor de 7.35, debe darse entre 40 y 100 mg Eqm endovenoso de Bicarbonato inicialmente y observar, con determinaciones seriadas de pH, si es preciso reponer su uso.

Algunos autores creen que no es aconsejable el uso de Lactato ya que, durante el shock el shunt piruvatolactato se encuentra alterado, de modo que puede producirse, por iatrogenia, una hiperlacticidemia que es irreversible y lleva a la muerte. (154, 155)

Sin embargo, este mecanismo no se produce sino en aquellos casos en que la función hepática está muy alterada, ya que el ion lactato es habitualmente transformado hacia glucógeno en este órgano (ciclo de Cori), además de ser metabolizado por algunos órganos como el corazón. El ion lactato no puede ser considerado, por lo tanto, como un ion tóxico (ácido láctico - lactato de Na constituye un sistema buffer con $pK=4.8$), ya que normalmente se encuentra en el líquido extracelular en una proporción de 1.2 mEq/l, o sea hay alrededor de 15 mEq en todo el LEC. Por otra parte, es necesario recordar que el Ringer Lactato, que tiene 38 mEq/l de lactato, más del doble que todo el lactato del LEC, se puede administrar en grandes cantidades (uno, dos o tres litros), en hipovolemias, sin provocar alteraciones del pH, ya que no distorciona la relación 3:2 de Na; Cl que normalmente existe en el LEC (214). Igualmente, en la Circulación Extracorpórea con hemodilución total, se ceba la máquina con 3 litros de Ringer lactato, introduciéndose 124 mEq de lactato, o sea ocho veces el lactato que hay en todo el LEC o 35 veces el lactato que hay en el plasma, en pocos segundos, sin provocar ninguna alteración bioquímica ni variación del pH plasmático (10 y 11).

11. Hay otros medicamentos en los cuales se ha depositado esperanza, en la terapia del shock; ellos son la clorpromazina y los antihistamínicos. Si se piensa que al llegar la endotoxina se produce una conversión de histidina a histamina en forma acelerada, se comprende que se haya esperado que el antihistamínico por acción directa bloqueara el componente histamínico de la reacción endotóxica y que la prometazina o la clorpromazina, por ser bloqueadores histamínicos, por lo menos redujeran la respuesta. Sin embargo, no hay bases para recomendar estos medicamentos en el shock, pensando en este mecanismo de acción.
(169, 170, 171)

Para la prometazina, se ha descrito además, un efecto sinérgico con la alfa metil dopa y aquí podría haber un buen derrotero terapéutico para el futuro.

En el curso del tratamiento del shock, hay 2 indicaciones que tienen pleno valor y que vale la pena comentar: el manitol y los diuréticos no osmóticos como el Furosemide (Laxur R.)

La administración juiciosa de manitol se recomienda en aquellos pacientes en los cuales, después del tratamiento con reposición de volumen y drogas vasoactivas, persiste la oliguria. Habitualmente se da en una dosis de 250 cc. en 15 minutos y puede repetirse de inmediato cuidando, con mediciones frecuentes, que la P.V.C. no suba de 12 cms. de agua. La furosemida puede ponerse al mismo tiempo que el manitol, en dosis de 40 a 80 mg i.v. (lento). La efectividad de ambos agentes permite, previniendo la oligoanuria, impedir la aparición de una nefrosis de nefrón distal o nefrosis tubular aguda.

La Heparina. Su lugar en el shock séptico

Es bueno tener presente que esta droga aminora la reacción local y generalizada de Schwartzman, contractúa con la histamina e interactúa con una cantidad variable de toxinas.

Por otro lado, la Heparina induce leucocitosis y como previene además la leucopenia, ello puede significar ventajas para el huésped.

Durante el curso de una sepsis, por razones que ya fueron expuestas, puede aparecer trombopenia e hipoprotrombinemia, como expresión de un síndrome de coagulación intravascular diseminado. Acompañese o no tal expresión de un síndrome hemorrágico, debe usarse heparina (50 mg c/6 hrs.), para evitar los daños del síndrome. (185, 186, 187, 188)

De aparecer un síndrome hemorrágico en el curso de una sepsis, aunque no se tengan evidencias (por falta de laboratorio adecuado) de hipoprotrombinemia y de trombopenia, debe usarse una terapia de prueba con heparina, para observar si el sangramiento regresa. En la práctica, es dudoso el valor de la heparina porque el síndrome de coagulación intravascular diseminada probablemente ya está bien establecido antes que se confirme el diagnóstico. El ácido Epsilon Amino Caproico está contraindicado, ya que bloquea la fibrinólisis endógena y puede seguir desenfrenando el síndrome. (105)

Procedimiento

Después de administrada una cantidad dada de sueros, plasma y/o sangre, debe esperarse un retorno a valores aceptables de P. Arterial y a una P.V.C. (Presión Venosa Central) no mayor de 10 a 12 cms. de agua.

Pueden suceder, sin embargo, las siguientes situaciones :

- a. Que se mantengan bajas la P.A. y la P.V.C. La solu
ción es doblar la velocidad de infusión.
- b. Que suba la P.V.C. y se mantenga baja la P.A. Esta
condición puede significar una insuficiencia cardí
aca severa o que en realidad se ha repuesto una bue
na proporción del volumen circulante, pero que el
corazón se muestra con bajo poder contráctil.

La solución es digitalizar y suministrar 500 mgrs.
de Aminofilina i.v. lento c/6 horas o administrar
Isoproterenol 1 mg. c/500 cc. si la frecuencia car
díaca es menor de 120 por minuto.

- c. Que persistan bajas las P.A. y P.V.C.
Aquí es preciso dar esteroides, en la dosis ya seña
ladas, ó 1 gramo c/6 horas i.v. por 48 horas.

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

=====

1. FREEMAN J.: Shock. Aspectos fisiológicos y prácticos. El Ateneo, Buenos Aires ; 1974.
2. WILSON R.F.; SARSER E.J.; LE BLANC P.L.: Factors affecting hemodynamics in clinical shock with sepsis. Ann. Surg., 174 : 939 ; 1971.
3. ROTHE C.F.: Heart failure and fluid loss in hemorrhagic shock. Federation Proc., 29 : 1854 ; 1970.
4. BANE A.E.; CHANDRY J.H.; WURTH M.A. & SAYEED M.M.: Cellular alterations with shock and ischemia. Angiology, 25 : 31 ; 1974.
5. WARREN S.W.; FERGUSON W.W. & WAGENSTEIN S.L.: Lysosomal enzyme release in canine endotoxin shock treated with methylprednisolone. Ann. Surg., 39 : 608 ; 1973.
6. APPELMONS F. & DE DUVE C.: Tissue fractionation studies. III. Further observations on the binding of acid phosphatase by rat liver particles. Biochem. J., 59 : 426 ; 1955.
7. DE DUVE C.: Tissue fractionation studies. X. Influence of ischemia on the state of some bound enzymes in the rat liver. Biochem. J., 73 : 610 ; 1959.

8. FERGUSON W.W.; GLEN T.M. & LEJER A.M.: Mechanism of production of circulatory shock factors in isolated perfused pancreas.
Am. J. Physiol., 222 : 450 ; 1972.
9. ALHO A.: Lysosomal functions in circulatory shock.
Annales Chirurgiae et Gynaecologicae Fenniae, 60 : 159; 1971.
10. JANOFF A.G.; WEISSMANN G.; ZWEIFACH B.W. & THOMAS L. : Pathogenesis of experimental shock. IV. Studies on lysosomes in normal and tolerant animals subjected to lethal trauma and endotoxemia.
J. Exp. Med., 116 : 451 ; 1962.
11. RAFLO J.T.; WANGENSTEEN S.L.; GLENN T.M. & LEFER A.M. : Mechanism of the protective effect of prostaglandins E1 and F2- α in canine endotoxin shock.
12. RANGEL D.M.; BYFIELD J.E.; ADOMIAN G.E.; STEVENS G.H. & FOUKALSRUD E.W.: Hepatic ultrastructural response to endotoxin shock.
Surgery, 68 : 503 ; 1970.
13. WANGENSTEEN S.L.; GEISSINGER W.T.; LOVETT W.L.; GLENN T. M. & LEFER A.M.: Relationship between splanchnic blood flow and a myocardial depressant factor in endotoxin shock.
Surgery, 69 : 410 ; 1971.
14. RANGEL D.M.; DINBAR A.; STEVENS G.H.; COOPER R. & FOUKALSRUD E.W.: The hepatic response to endotoxin shock ; hemodynamic and enzymatic observation.
J. Surg. Res., 10 : 181 ; 1970.

15. WEISSMANN G. & THOMAS L.: Studies on lysosomes. The effects of endotoxin, endotoxin tolerance and cortisone and the release of acid hydrolases from a granular fraction of rabbit liver.
J. Exp. Med., 116 : 433 ; 1962.
16. FILKINS J.P.: Hepatic lysosomes and the inactivation of endotoxin.
J. Reticuloendothel. Soc., 9 : 480 ; 1971.
17. MC CONN R. & DEL GUERCIO L.R.M.: Respiratory function of blood in the acutely ill patient and the effect of steroids.
Ann. Surg., 174 : 436 ; 1971.
18. SCHUMER W. & NYHUS L.M.: The role of corticoids in the management of shock.
Surg. Clin. N.A., 49 : 147 ; 1969.
19. MOTSAI G.J.; REITZMAN R.H.; ERSECK R.A. & LILLEHEI R.C.: Hemodynamic alterations and results of treatment in patients with gram negative septic shock.
Surgery, 67 : 577 ; 1970.
20. MOTSAI G.J.; ALHO A.; JAEGER T.; DIETZMAN R.H. & LILLEHEI R.C.: Effects of corticosteroids on the circulation in shock. Experimental and clinical results.
Fed. Proc., 29 : 1861 ; 1970.
21. NOVACK E.; STUBBS S.S.; SECKMAN C.E. & HEARROU M. S. : Effects of a single large intravenous dose of methyl - prednisolone sodium succinate.
Clin. Pharmacol. Ther., 11 : 711 ; 1970.
22. RAO P.S. & CAVANAUGH D.: Endotoxin shock in the subhuman primate. Some effects of methylprednisolone administration.
Arch. Surg., 102 : 486 ; 1971.

23. RAO P.S. & CAVANAUGH D.: Endotoxin shock in the subhuman primate. Blood coagulation and hemodynamic alterations following the administration of synthetic glucocorticoids. Symposium on corticosteroids in the therapy of circulatory shock, Philadelphia, Pa.; January 1973.
24. ALHO A.V.; MOTSAJ G.J. & HILLEHEIM R.C.: Lysosomal enzymes in endotoxin shock. JAMA, 212 : 869 ; 1970.
25. GLENN T.M.; LEFER A.M.; BEARDSLEY A.C.; FERGUSON W. W. ; LOPEZ-RASI A.M.; SERATE T.S.; MORRIS J.R. & WANGENSTEEN S.L. : Circulatory responses to splanchnic lysosomal hydrolases in the dog. Ann. Surg., 176 : 120 ; 1972.
26. GLENN T.M. & LEFLER A.N. : Role of lysosomes in the pathogenesis of splanchnic ischemia shock in cats. Circ. Res., 27 : 783 ; 1970.
27. REPLOGLE R.L.; GASSANIGA A.B. & GROSS R.E.: Use of corticosteroids during cardiopulmonary by-pass. Possible lysosome stabilization. Circulation (Suppl. 1), 33 : 86 ; 1966.
28. HINSHAW L.B.; ARCHER L.T.; GREENFIELD L.J.; MILLER J.A. & GUENTER C.A.: Effect of endotoxin on myocardial hemodynamic performance and metabolism. Am. J. Physiol., 221 : 504 ; 1971.
29. HINSHAW L.B.; ARCHER L.T.; GREENFIELD L.J.; MILLER J.A. & GUENTER L.A.: Effect of endotoxin on myocardial performance. J. Trauma., 12 : 1056 ; 1972.
30. WILLIAMS L.F.; GOLDBERG A.H.; POLANSKY B.J. & BYRNE J. J.: Myocardial effects of acute intestinal ischemia. Surgery, 66 : 138 ; 1969.

31. LEFER A.M. : Role of myocardial depressant factor in the pathogenesis of circulatory shock.
Fed. Proc., 29 : 1836 ; 1970.
32. SHORR E.; ZWEIFACH B.W. & FURCHGOTT R.F.: On the occurrence, sites and modes of origin and destruction of principles affecting the compensatory vascular mechanism in experimental shock.
Science, 102 : 489 ; 1945.
33. CHIN C.J.; SCOTT H.J. & GURD F.N.: Volume deficits versus toxic absorption : a study of canine shock after mesenteric arterial occlusion.
Ann. Surg., 175 : 479 ; 1972.
34. SELKURT E.E. : Intestinal ischemic shock and the protective role of the liver.
Am. J. Physiol., 197 : 281 ; 1959.
35. ALICAN F.M.; DALTON L. & HARDY J.D. : Experimental endotoxin shock. Circulatory changes with emphasis upon cardiac function.
Am. J. Surg., 103 : 702 ; 1962.
36. CAVANAGH D. & PAPINENI S.R. : Endotoxin shock in the subhuman primate.
Arch. Surg., 99 : 107 ; 1969.
37. GOODYER A.V.N. : Left ventricular function and tissue hypoxia in irreversible hemorrhagic and endotoxin shock.
Am. J. Physiol., 212 : 444 ; 1967.
38. HINSHAW L.B.; GREENFIELD L.J.; ARCHER L.T. & GUENTER C. A. : Effects of endotoxin on myocardial hemodynamics. Performance and metabolism during Beta adrenergic blockade.
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 137 : 1217 ; 1971.

39. SOLIS R.T. & DOWNING S.F.: Effects of *E. coli* endotoxemia on ventricular performance.
Am. J. Physiol., 211 : 307 ; 1966.
40. WEIL M.H.; MC LEAN L.D.; VISSCHER M.B. & SPINK W.W. : Studies on the circulatory changes in the dog produced by endotoxin from gram-negative microorganisms.
J. Clin. Invest., 35 : 1191 ; 1956.
41. LEFER A.M. & MARTIN J.: Origin of myocardial depressant factor in shock.
Am. J. Physiol., 218 : 1423 ; 1973.
42. GREENFIELD L.J.; MC CURDY J.R.; HINSHAW L.B. & ELKINS R.C. : Preservation of myocardial function during cross circulation in terminal endotoxin shock.
Surgery, 72 : 111 ; 1972.
43. HINSHAW L.B.; GREENFIELD L.J.; OWEN S.E.; BLACK M.R. & GUENTER C.A. : Precipitation of cardiac failure in endotoxin shock.
Surg. Gynecol. Obstet., 135 : 39 ; 1972.
44. LEFER A.M.; COWGIEL R.; MARSHALL F.F.; HALL L.M. & BRAND E.D. : Characterization of a myocardial depressant factor in hemorrhagic shock.
Am. J. Physiol., 213 : 492 ; 1967.
45. GILBERT R.P. : Mechanisms of the hemodynamic effects of endotoxin.
Physiol. Rev., 40 : 245 ; 1960.
46. HINSHAW L.B.; EMERSON T.E. & REINS D.A.: Cardiovascular responses of the primate in endotoxin shock.
Am. J. Physiol., 210 : 335 ; 1966.
47. GEOCARIS T.V.; QUEBBEMAN E.; DEWOSKIN R. & MOSS G. S. : Effects of gram-negative endotoxemia on myocardial contractility in the awake primate.
Ann. Surg., 178 : 715 ; 1973.

48. BERGER R.L.; SAINI V.K.; LONG W.; HECHTMAN H.; HOOD W.:
The use of diastolic aumentation with intra-aortic balloon in human septic shock with associated coronary artery disease.
Surgery, 74 : 601 ; 1973.
49. BLACK M.R.; ELKINS R.C.; BROWN P.P. & GREENFIELD L.J. :
Myocardial function in shock.
Am. J. Physiol., 226 : 357 ; 1974.
50. BLOCH J.H.; DIETZMAN R.H.; PEIRCE C.H. & LILLEHEI R.C.:
Theories of the production of shock.
Brit. J. Anaesth., 38 : 234 ; 1966.
51. LILLEHEI R.C.; LONGERBEAM J.K.; BLOCH J.H. & MANAX W.G.:
The nature of irreversible shock. Experimental and clinical observations.
Ann. Surg., 160 : 682 ; 1964.
52. NAHOR A.; MILLIKEN J.; FINE J.: Effect of celiac blockade and Dibenzylamine on traumatic shock following release of occluded superior mesenteric artery.
Ann. Surg., 163 : 29 ; 1966.
53. BLATTBERG B. & LEVY M.N. : Reticulo-endothelial depression with superior mesenteric artery occlusion.
Am. J. Physiol., 204 : 899 ; 1963.
54. GLENN T.M. & LEFER A.M. :
Am. J. Physiol., 219 : 1305 ; 1970.
55. MULLANE J.F.; LA FORCE F.M. & HUBER G.L.: Variations in lung water and pulmonary host defense mechanisms.
Am. J. Surg., 39 : 630 ; 1973.

56. MULLANE J.F.; PAPOVIC N.A.; LA FORCE F.M. & HUBER G.L.: Influence of liver damage on the lung. Chest, 62 : 372 ; 1972.
57. MULLANE J.F.; WILFONG R.G.; LA FORCE F.M. & SENBER G. L.: Liver damage, portal congestion, gastric luminal p O2 equilibration and stress ulcer formation. Gastroenterology, 62 : 875 ; 1972.
58. O'CONNELL D.; LA FORCE F.M.; MULLANE J.F. & HUBER G.L.: Hepatic versus pulmonary congestion in the impairment of pulmonary antibacterial defenses with congestive heart failure. Clin. Res., 20 : 859 ; 1972.
59. BREWER L.A.; BURBANK B.; SAMSON P.C. & SCHIFF C.A.: The "wet lung" in war casualties. Ann. Surg., 122 : 343 ; 1946.
60. FINLAND M. & SUTLIFF W.D.: Infections with pneumococcus type III and type VIII. Arch. Int. Med., 53 : 481 ; 1934.
61. FLINT F.V.: Factor of infection in heart failure. Br. Med. J., 2 : 1018 ; 1954.
62. MC VAY L.V.; SPRUNT D.H. & STERN D.N.: Antibiotic prophylaxis in chronic congestive heart failure. Am. J. Med. Sci., 226 : 491 ; 1954.
63. GOLDSTEIN E.; GREEN G.M. & SEAMANS C.: The effect of acidosis on pulmonary bacterial function. J. Lab. Clin. Med., 75 : 912 ; 1970.
64. BACTJER A.M.: Dehydratation and recovery of free alveolar macrophages. Arch. Environ. Health, 22 : 28 ; 1971.

65. GREEN G.M. & KASS E.H.: Factors influencing the clearance of bacteria by the lung.
J. Clin. Invest., 43 : 769 ; 1974.
66. HUBER G.L. & LA FORCE F.M.: Progressive impairment of pulmonary antibacterial defense mechanisms associated with prolonged oxygen administration.
Ann. Int. Med., 72 : 808 ; 1970.
67. HUBER G.; O'CONNELL D.; CHEN L.; MULLANE J. & LA FORCE M.: Experimental diabetes mellitus and pulmonary antibacterial host defense mechanisms.
Clin. Res., 20 : 530 ; 1972.
68. MULLANE J.F.; LA FORCE F.M.; O'CONNELL D.M. & HUBER G. L.: Acute blood loss and pulmonary host defense mechanisms in the rat.
J. Surg. Res., 14 : 228 ; 1973.
69. GEMER M.; HAYES J.A.; ISHIKAWA S.; CUEVAS P. & HIRSCH E.F.: Functional and structural changes in the lungs of rabbits with endotoxemia.
Surg. Gynec. Obstet., 137 : 975 ; 1973.
70. ROMWELL P.R. & SHAW J.E.: Recent progress in hormone research.
71. JONES R.L. & CAMMOCK J.: Advances in the biosciences. Int. Conf. Prostaglandins, Vol. 9 : 9, Pergamon, Elmsford, N.Y.; 1972.
72. SAUNDERS R.H.; MUELLER R.A.; MOSER C.A.; BECKER D.V. : Int. Cong. Pharmacol., 5 : 201 ; 1972.
73. JONES R.L. & CAMMOCK J. : Advances and biosciences. Int. Conf. Prostaglandins, 9 : 21, Pergamon, Elmsford , N.Y.; 1972.

74. NAKANO J.: Effects of Prostaglandins E₁, A₁ and F₂-alfa on the coronary and peripheral circulations.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 127 : 1160 ; 1967.
75. NAKANO J. & MC CURDY J.R.: Hemodynamic effects of prostaglandins E₁, A₁ and F₂-alfa in dogs.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 128 : 39 ; 1968.
76. NAKANO J. & PRANCAN A.V.: Metabolic degradation of prostaglandin E₁ in the lung and kidney of rats in endotoxin shock.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 144 : 506 ; 1973.
77. ANDERSON F.E.; KRALIOS A.C.; TSAGARIS T.J. & KNIDA H. : Hemodynamic effects of small amounts of endotoxin in the bovine.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 143 : 1172 ; 1973.
78. MILLIGAN G.F.; MAC DONALD J.A.E.; MELLON A. & SEDINGHAN I.M.A.: Pulmonary and hematologic disturbances during septic shock.
Surg. Gynec. Obstet., 138 : 43 ; 1974.
79. STEIN M. & THOMAS D.P.: Role of platelets in the acute pulmonary responses to endotoxin.
J. Appl. Physiol., 23 : 47 ; 1967.
80. OLSSON P.; RADEGRAN K. & SWEDENBORG J.: Effects of disseminated intravascular coagulation on pulmonary circulation and respiration.
Cited by MILLIGAN (78)
81. GREENBERG J.A.; ENGLEBRECHT W. & WILSON R.: Cardiovascular pharmacology of prostaglandin B₁ and B₂ in the intact dog.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 143 : 1008 ; 1973.

82. KESSLER E.; TING M.T.; MORENO E.; SHAMLON G. & HUGHES R. C.: Renal response to saline infusion in endotoxin shock. *J. Lab. Clin. Med.*, 80 : 665 ; 1972.
83. BERGSTEIN J.M. & MICHAEL A.F.: Effect of Polymixin B and endotoxin on renal cortical fibrinolysis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 144 : 369 ; 1973.
84. LEE L.
J. Exp. Med., 115 : 1065 ; 1962.
85. MC KAY D.; MÜLLER; BERGHAUSE G. & CRUSE V.
Am. J. Pathol., 54 : 393 ; 1969.
86. CONDIE R.M.; HONG C.Y. & GOOD R.A.
J. Lab. Clin. Med., 50 : 803 ; 1957.
87. KLIMAN A. & MC KAY D.G.
Arch. Pathol., 66 : 715 ; 1958.
88. RODRIGUEZ-ERDMAN F.
Thromb. Diath. Haemorr., 12 : 462 ; 1964.
89. MC KAY D.G. & SHAPIRO S.S.
J. Exp. Med., 107 : 353 ; 1958.
90. GANS H. & KRIVIT W.
Ann. Surg., 153 : 453 ; 1961.
91. BERGSTEIN J.M. & MICHAEL A.F.
Thromb. Diath. Haemorr., 29 : 32 ; 1973.
92. CORRIGAN J.J. & BELL B.M.
J. Lab. Clin. Med., 77 : 802 ; 1971.
93. NIEMETZ J.
Clin. Invest., 51 : 307 ; 1972.

94. SIMMONDS R.L.; DUCKER T.B.; MARTIN A.M.; ANDERSON R.W. & NOYES H.E.: The role of the central nervous system in septic shock. Pathologic changes following intraventricular and intracisternal endotoxin in dog. *Ann. Surg.*, 167 : 145 ; 1968.
95. ZWEIFACH B.W. & JANOFF A.: Bacterial endotoxemia. *Ann. Rev. Med.*, 16 : 201 ; 1965.
96. BENNETT J.L.; PETERSDORF R.G. & KEENE W.R.: Pathogenesis of fever; evidence for direct cerebral action of bacterial endotoxins. *Trans. Assn. Am. Physicians*, 70 : 64 ; 1954.
97. VIELABLANCO J. & MYERS R.D.: Fever produced by microinjection of typhoid vaccine into hypothalamus of cats. *Am. J. Physiol.*, 208 : 703 ; 1965.
98. PENNER A. & BERNHEIM A.J.: Studies in the pathogenesis of experimental dysentery intoxication. Production of lesions by introduction of toxins into the cerebral ventricles. *J. Exp. Med.*, 111 : 145 ; 1960.
99. CROWELL J.W.: Oxygen transport in the hypotensive state. *Fed. Proc.*, 29 : 1848 ; 1970.
100. CROWELL J.W.; JONES C.E.; SMITH E.: Effect of allopurinol on hemorrhagic shock. *Am. J. Physiol.*, 216 : 744 ; 1969.
101. MC CONN R.; DEL GUERCIO L.R.M.: Respiratory function of blood in the acutely ill patient and the effect of steroids. *Ann. Surg.*, 174 : 436 ; 1971.

102. LUDERITZ O.; STANB A.M.; WESTPHAL O.: Immunochemistry of O and R. Antigens of salmonella and related enterobacteriaceae.
Bacteriol. Rev., 30 : 192 ; 1966.
103. CHEDID L.; PARANT M. & PARANT F.: A proposed mechanism for natural immunity to enterobacterial pathogens.
J. Immunol., 100 : 292 ; 1968.
104. MC CABE W.R.: Immunization with R. Mutants of S Minnesota. 1 - Protection against challenge with heterologous gram-negative bacilli.
J. Immunol., 108 : 601 ; 1972.
105. HARDAWAY R.M.: Syndromes of disseminated intravascular coagulation.
Springfield (Illinois), Thomas ; 1966.
106. COURNAND A.; RILEY R.L.; BRADLEY S.E.; BREED E.S.; NOBLE R.P.; LAVSON H.D.; GREGERSEN M.J. & RICHARDS D.W.: Studies of the circulation in clinical shock.
Surgery, 13 : 964 ; 1943.
107. MACKENZIE G.J.; TAYLOR S.H.; FLENLEY D.C.; MC DONALD A.H.; STANTON H.P. & DONALD K.W.: Circulatory and respiratory studies in myocardial infarction and cardiogenic shock.
Lancet, 2 : 825 ; 1964.
108. MC NICOL M.W.; KIRBY B.J. ; EVEREST M.E.; FREEDMAN S. F. & BHOOLA K.D.: Circulating and respiratory studies in myocardial infarction and cardiogenic shock.
Lancet, 2 : 1180 ; 1964.
109. SOLOMON L.A.; HINSHAW L.B.: Effect of endotoxin on isogravimetric capillary pressure in the forelimb.
Am. J. Physiol., 214 : 443 ; 1968.

110. KELLERMEYER R.W. & GRAHAM R.C.: Kinins, possible physiologic and pathologic roles in man.
N. Engl. J. Med., 279 : 754 ; 1968.
111. SHOEMAKER W.C. & REINHARD J.M. : Tissue perfusion defects in shock and trauma states.
Surg. Gynec. Obst., 137 : 980 ; 1973.
112. LILLEHEI R.C.: The nature of irreversible shock : experimental and clinical observations.
Ann. Surg., 160 : 682 ; 1964.
113. BUCKBERG G.; COHN J. & DARLING C. : Escherichia coli bacteremic shock in conscious baboons.
Ann. Surg., 173 : 122 ; 1971.
114. NIES A.S.; FORSYTH R.P.; WILLIAMS H.E. & MELMON K. L.: Contribution of kinin to endotoxin shock in unanesthetized rhesus monkeys.
Circ. Res., 22 : 155 ; 1968.
115. POOL J.L.; OWEN S.E.; MEYERS F.K.; COALSON J.J.; HOLMES D.D.; GUENTER C.A. & HINSHAW L.B.: Response of the subhuman primate in gram-negative septicemia induced by live Escherichia coli.
Surg. Gynec. Obstet., 132 : 469 ; 1971.
116. KUIDA H.; GILBERT R.P.; HINSHAW L.B.; BRUNSON J.G.; VISCHER M.P.: Species differences in effect of gram-negative endotoxin on circulation.
Amer. J. Physiol., 200 : 1197 ; 1961.
117. CROWELL J.W. & GUYTON A.C. : Further evidence favoring a cardiac mechanism in irreversible hemorrhagic shock.
Am. J. Physiol., 203 : 248 ; 1962.

118. WEINSTEIN L. & KLAINER A.S.: Management of emergencies. Septic shock ; pathogenesis and treatment. N. Engl. J. Med., 274 : 950 ; 1966.
119. LOEB H.S.; CRUZ A.; TENG C.T.; BOSWELL J.; PIETRAS R.J. TOBIN J.R.; GUNNAR R.M. : Hemodynamic studies in shock associated with infection. Brit. Heart J., 6 : 883 ; 1967.
120. GUNNAR R.M.; LOEB H.S.: The use of drugs in cardiogenic shock due to acute myocardial infarction. Circulation, 45 : 1111 ; 1972.
121. SIMMONDS H.E. & STOLLEY P.D.: This is medical progress? JAMA, 227 : 1023 ; 1974.
122. STOLLEY P.D.: Drug prescribing and use in an American community. Ann. Int. Med., 76 : 537 ; 1972.
123. ROBERTS A.W. & VISCONTI J.A.: The rational and irrational use of systemic antimicrobial drugs. Am. J. Hosp. Pharm., 29 : 828 ; 1972.
124. SCHEKLER W.E. & BENNETT J.V.: Antibiotic usage in seven community hospitals. JAMA, 213 : 264 ; 1970.
125. ALTEMEIER W.A. & TODD J.C.: Gram-negative septicemia. A growing threat. Ann. Surg., 166 : 530 ; 1967.
126. WEINSTEIN L.; GOLDFIELD M. & CHANG T.: Infections occurring during chemotherapy. A study of their frequency , type and predisposing factors. N. Engl. J. Med., 251 : 247 ; 1954.

127. MC CABE W.R.; KREGER B.E. & JHONS M.: Type, specific and cross-reactive antibodies in gram-negative bacteremia. *N. Engl. J. Med.*, 287 : 261 ; 1972.
128. WEINSTEIN L. & MUSER D.M.: Antibiotic induced superinfection. *J. Infect. Dis.*, 119 : 662 ; 1969.
129. FINLAND M.: Changing ecology of bacterial infections as related to antibacterial therapy. *J. Infect. Dis.*, 122 : 419 ; 1970.
130. MC CABE W.R. & JACKSON G.G.: Gram-negative bacteremia . II. Clinical, laboratory and therapeutic observations . *Arch. Int. Med.*, 110 : 856 ; 1962.
131. MC CABE W.R.: Gram-negative bacteremia *Arch. Int. Med.*, 110 ; 1962.
132. LEFER A.M. & MARTIN J.: Mechanism of the protective effect of corticosteroids in hemorrhagic shock. *Am. Physiol.*, 216 : 314 ; 1969.
133. FUKUDA T. & HATA N.: Mechanism of endotoxin shock in rats and the ant: endotoxic effect of glucocorticoids and endotoxin conditioning. *Am. J. Physiol.*, 19 : 509 ; 1969.
134. GOODMAN L.S. & GILMAN A.: The pharmacological basis of therapeutics. The Mc Millan Co., 2nd. ed., N. York ; 1965.
135. KRUPP M.A.; SWEET N.J.; JAWETZ E. & BIGLIERI E.G. : *Physician's Handbook*. Lange, 14th. ed., California ; 1966.

136. HERSHEY S.G.; BAEZ S. & ROVENSTINE E.A.: Intestinal ischemia shock in normal and Dibenzylidine-protected dogs. Am. J. Physiol., 200 : 1239 ; 1961.
137. HIFT H. & STRAWITZ J.G.: Irreversible hemorrhagic shock in dogs : structure and function of liver mitochondria. Am. J. Physiol., 200 : 264 ; 1961.
138. KARDOS G.G.: Isoproterenol in the treatment of shock due to bacteremia with gram-negative pathogens. N. Engl. J. Med., 274 : 868 ; 1966.
139. ROGERS D.E.; KOENIG M.G. & HOLMES K.K.: The problem of gram-negative bacteremia and its management. Southern Med. J., 58 : 1391 ; 1965.
140. O'DONOHUE W.J.: Current concepts in the pharmacologic approach to shock. South. Med. J., 62 : 1402 ; 1969.
141. FINE J.: Recent advances in treatment of refractory shock. Gastroenterology, 59 : 301 ; 1970.
142. MAYNE J.G.: Isoproterenol in the treatment of shock. Ann. Int. Med., 70 : 638 ; 1969.
143. LOEB H.S.; WINSLOW E.B.J. & RAHIMTOOLA S.H.: Acute hemodynamic effect of dopamine in patients with shock. Circulation, 44 : 163 ; 1971.
144. WINSLOW E.B.J.; LOEB H.; RAHIMTOOLO S.H.; ROSEN K. & GUNNAR R.: Transmyocardial lactate metabolism during treatment of shock with catecholamines. Circulation, 42 (Suppl. III) : 207 ; 1970.

145. ROSENBLUM R.; BERKOWITZ W.D. & LAWSON D.: Effect of acute intravenous administration of isoproterenol and cardiorenal hemodynamics in man. *Circulation*, 38 : 158 ; 1968.
146. MUELLER H.; AYRESS S.M.; GREGORY J.J.; GIANNELLI S.; GRACE W.J.: Hemodynamics, coronary blood and myocardial metabolism in coronary shock : response to norepinephrine and isoproterenol. *J. Clin. Invest.*, 49 : 1885 ; 1970.
147. GOLDBERG L.J.: Dopamine. *N. Engl. J. Med.*, 291 : 707 ; 1974.
148. MAC CANNELL K.L.; MC NAY J.L. & MEYER M.B.: Dopamine in the treatment of hypotension and shock. *N. Engl. J. Med.*, 275 : 1389 ; 1966.
149. GOLDBERG L.J.; TALLEY R.C. & MC NAY J.L.: The potential role of dopamine in the treatment of shock. *Progr. Cardiovasc. Dis.*, 12 : 40 ; 1969.
150. TALLEY R.C.; GOLDBERG L.J. & JOHNSON C.E.: A hemodynamic comparison of dopamine and isoproterenol in patients with shock. *Circulation*, 39 : 361 ; 1969.
151. WINSLOW E.J.; LOEB H.S. & RAHIMTOOLA S.H.: Hemodynamic studies and results of therapy in 50 patients with bacteremic shock. *Am. J. Med.*, 54 : 421 ; 1973.
152. HODGIN V.G. & SANFORD J.P.: Gram-negative rod bacteremia. An analysis of 100 patients. *Am. J. Med.*, 39 : 952 ; 1965.

153. JONES E.A.; CROWLEY N. & SHERLOCK S.: Bacteremia in association with hepatocellular and hepatobiliary disease.
Post. Grad. Med.J., 43 : 7 ; 1967.
154. DU PONT H.L.; SPINK N.W.: Infections due to gram-negative organisms. An analysis of 860 patients with bacteremia at the University of Minnesota Medical Center 1958 - 1966.
Medicine, 48 : 307 ; 1969.
155. MAC LEAN L.D.; MULLIGAN W.G. & MC LEAN A.P.H.: Patterns of septic shock in man. A detailed study of 56 patients.
Ann. Surg., 166 : 543 ; 1967.
156. BLAIR E.; WISE A. & MAC KAY A.G.: Gram-negative bacteremia and shock.
JAMA, 207 : 333 ; 1969.
157. SIEGEL J.H.; GREENSPAN M. & DEL GUERCIO L.R.M.: Abnormal vascular tone, defective oxygen transport and myocardial failure in human septic shock.
Ann. Surg., 165 : 504 ; 1967.
158. ROMMEY S.L.; SCHULMAN H.; GOLDWYN R.M.; DEL GUERCIO L.R.M. & SIEGEL J.H.: Hemodynamic evaluation of patients with peripheral sepsis and shock.
Am. J. Obstet. Gynec., 105 : 797 ; 1969.
159. NAKANO J. & PRONCAN A.V.: Metabolic degradation of Prostaglandin E₁ in the lung and kidney of rats in endotoxin shock.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 144 : 506 ; 1973.
160. SHOEMAKER W.C.: Cardiorespiratory patterns in complicated and uncomplicated septic shock.
Ann. Surg., 174 : 119 ; 1971.

161. WURTH M.A.; SAYEED M.M. & BAUE A.E.: (Na⁺ - K⁺) - ATP -ase activity in the liver with hemorrhagic shock. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 139 : 1238 ; 1972.
162. CUNNINGHAM J.N.; SHIRES G.T. & WAGNER Y.: Cellular transport defects in hemorrhagic shock. Surgery, 70 : 215 ; 1971.
163. BAUE A.E.; WURTH M.A. & SAYEED M.M.: The dynamics of altered ATP- dependent and ATP-yielding cell processes in shock. Surgery, 72 : 94 ; 1972.
164. SAYEED M.M. & BAUE A.E.: Na-K transport in rat liver slices in hemorrhagic shock. Am. J. Physiol.
165. BELL M.L.; HERMAN A.H.; SMITH E.E.; EGDAHL R.H. & RUTENBURG A.M.: Role of lysosomal instability in the development of refractory shock. Surgery, 70 : 341 ; 1971.
166. DIORDAN J.F. & WALTERS G.: Pulmonary edema in bacterial shock. Lancet, 1 : 719 ; 1968.
167. MUELLER H.; AYRESS S.M.; MAZZARA J.T.; GIAMELLI S.; CONKLIN E.F.; GRACE W.J. & NEALON T.: Coronary flow-pressure relation and its role for myocardial metabolism in human coronary shock. Am. J. Cardiol., 26 : 651 ; 1970.
168. RATLIFF N.B.; HACKETT D.B. & NIKAT E.: Myocardial carbohydrate metabolism and lesions in hemorrhagic shock. Arch. Pathol., 88 : 470 ; 1969.

169. ANDERSONS F.L.; KUIDA H. & HECHT H.H.: Influence of prometazine on circulatory response to endotoxin in dogs. Am. J. Physiol., 204 : 983 ; 1963.
170. TSAGARIS T.J.; KOEHLER J.A.; KUIDA H. & HECHT H.: Drug inhibition of circulatory response to endotoxin in dogs. Am. J. Physiol., 204 : 991 ; 1963.
171. HINSHAW L.B.; JORDAN M.M. & VICK J.A.: Mechanism of histamine release in endotoxin shock. Am. J. Physiol., 200 : 987 ; 1961.
172. FREID M.A. & VOSTI K.L.: The importance of underlying disease in patients with gram-negative bacteremia. Arch. Int. Med., 121 : 418 ; 1968.
173. WOLFF S.M. & BENNETT J.V.: Gram-negative rod bacteremia. N. Engl. J. Med., 291 : 733 ; 1974.
174. WHITEHEAD J.E.M.: Bacterial resistance: changing patterns of some common pathogens. Brit. Med. J., 2 : 224 ; 1973.
175. FOWLER A.W.: Treatment of shock. Brit. Med. J., 4 : 494 ; 1970.
176. KNETZ F.W.: Diagnosis of acute circulatory failure. Progress. Cardiovasc. Dis., 10 : 262 ; 1967.
177. WEIL M.H. & SHUBIN K.: The "VIP" approach for treatment of shock. JAMA, 207 : 337 ; 1969.
178. PAGE J.H.: A physiologic approach to shock. N. Engl. J. Med., 278 : 834 ; 1968.

179. MILLS L.C.: Corticosteroids in endotoxic shock.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 138 : 507 ; 1971.
180. PINGLETON W.W.; COALSON J.J.; HINSHAW L.B. & GUENTER C. A.: Effects of steroid pretreatment on development of shock lung.
Lab. Invest., 27 : 445 ; 1972.
181. EARLEY L.E. & FRIEDLER R.M.: Observations on the mechanism of decreased tubular reabsorption of sodium and water during saline loading.
J. Clin. Invest., 43 : 1928 ; 1964.
182. EARLEY L.E. & FRIEDLER R.M.: Studies on the mechanism of natriuresis accompanying increased renal blood flow and its role in the renal response to extracellular volume expansion.
J. Clin. Invest., 44 : 1847 ; 1965.
183. HINSHAW L.B.; BRADLEY G.M. & CARLSON C.H.: Effect of endotoxin on renal function in the dog.
Am. J. Physiol., 196 : 1127 ; 1959.
184. SELKURT E.E. & ELPERS M.J.: Influence of hemorrhagic shock on renal hemodynamics and osmolar clearance in the dog.
Am. J. Physiol., 205 : 147 ; 1963.
185. DOUGHERTY T.F. & DOLOWITZ D.A.: Physiologic actions of heparin not related to blood clotting.
Am. J. Cardiol., 204 : 18 ; 1964.
186. DRAGSTEDT C.A.; WELLS J.A. & ROCHA E SILVA M.: Inhibitory effect of heparin upon histamine release by trypsin, antigen and proteasa.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 51 : 191 ; 1942.

187. BAUE A.E.: Recent developments in the study and treatment of shock.
Surg. Gynec. Obstet., 127 : 849 ; 1968.
188. CORRIGAN J.J.; RAY W.L. & MAY N.: Changes in blood coagulation system associated with septicemia.
N. Engl. J. Med., 279 : 851 ; 1968.
189. CLOWES G.H.; ZUSCHNEID E.; TURNER M.: Observations of the pathogenesis of the pneumonitis associated with severe infections in other parts of the body.
Ann. Surg., 167 : 630 ; 1968.
190. CLOWES G.H.: Pulmonary abnormalities in sepsis.
Surg. Clin. N.A., 54 : 5 ; 1974.
191. PROCTOR H.J.; BALLANTINE T.U.N.; BROUSSARD N.D.: An analysis of pulmonary function following non thoracic trauma with recommendations for therapy.
Ann. Surg., 172 : 2 ; 1970.
192. VITO L.; DENNIS R.C. & WEISSEL R.D.: Sepsis preventing as acute respiratory insufficiency.
Surg. Gynecol. Obstet., 138 : 896 ; 1974.
193. MAC NAMARA J.J.; MALOT J.; DUNN R. & STRENPLE J.: Clinical fat embolism in combat casualties.
Ann. Surg., 76 : 54 ; 1971.
194. MOSS G.; STANTON C. & STEIN A.: Cerebral etiology of the shock lung syndrome.
J. Trauma, 12 : 885 ; 1972.
195. CLOWES G.H.; HIRSH M.F. & WILLIAMS L.: Septic lung and shock lung in man.
Ann. Surg., 181 : 681 ; 1975.

196. WEIL M.H. & SHUBIN H.: Diagnosis and treatment of shock. Baltimore, Williams and Wilkins Co., p. 10 ; 1967.
197. BRODER G. & WEIL M.H.: Excess lactate : an index of reversibility of shock in human patients. *Scienza*, 143 : 1457 ; 1964.
198. WEIL M.H. & AFIFI A.A.: Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure. *Circulation*, 41 : 989 ; 1970.
199. SCHUMER W.: The microcirculatory and metabolic effects of dibenzylamine in oligemic shock. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 123 : 787 ; 1966.
200. WEIL M.H.; SHUBIN H. & CARLSON R.: Treatment of circulatory shock. *JAMA*, 231 : 1280 ; 1975.
201. FORD G.D.; CLINE W.H. & FLEMING W.: Influence of lactic acidosis on cardiovascular response to sympathomimetic amines. *Am. J. Physiol.*, 215 ; 1123 ; 1968.
202. LOEB H.S. & WINSLOW E.B.: Acute hemodynamic effects of dopamine in patients with shock. *Circulation*, 44 : 163 ; 1971.
203. LANSING E.J. & HINSHAW L.B.: Hemodynamic effects of dopamine in endotoxic shock. *Proc. Exp. Biol. Med.*, 130 : 311 ; 1969.
204. SHANBOUR L.L. & HINSHAW L.B.: Cardiac and peripheral effects of dopamine infusions in endotoxic shock in the dog. *J. Pharmacol. Exper. Ther.*, 170 : 108 ; 1969.

205. LUZ P.L.; WEIL M.H. & LIN V.Y.: Plasma volume prior to and following volume loading during shock complicating acute myocardial infarction. *Circulation*, 49 : 98 ; 1974.
206. LEWIS C.M.: Hemodynamic spectrum of vasopressor and vasodilator drugs. *JAMA*, 208 : 1391 ; 1969.
207. ALEXANDER J.W. & DIONIGI R.: Periodic variation in the antibacterial function of human neutrophils and its relationship to sepsis. *Ann. Surg.*, 173 : 206 ; 1971.
208. FUENFER M.M.; GRANT B.A. & OLSON M.S.: Effect of various corticosteroids upon the phagocytic bactericidal activity of neutrophils. *Surgery*, 78 : 27 ; 1975.
209. HARKEN A.H.; LILLO R.S. & HUFNAGEL H.V.: Direct influence of endotoxin on cellular respiration. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 140 : 858 ; 1975.
210. FINLEY R.J. & HOLLIDAY R.L.: Pulmonary edema in patients with sepsis. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 140 : 858 ; 1975.
211. FEARON D.I.; RUDDY S.H.; SCHUR P.H. & MC CABE W.: Activation of the properdin pathway of complement in patients with gram-negative bacteremia. *N. Engl. J. Med.*, 292 : 937 ; 1975.
212. BADIA W.: CEC con hemodilución total. *Arch. Soc. de Cir. de Chile* ; 1970.
213. URZUA J. & BADIA W.: CEC con hemodilución total. Trabajo de ingreso del Dr. Jorge Urzúa a la Soc. de Anestesiología de Chile ; 1971.

214. HAYES M.A.; BYRNES W.P.; GOLDENBERG L.S.; GREENE N.M. & TUTHILL E.: Water and electrolyte exchanges during operation and convalescence.
Surgery, 46 : 123 ; 1959.
215. HAYES M.A.; WILLIAMSON R.J. & HEIDENREICH W.F.: Endocrine mechanisms involved in water and sodium metabolism during operation and convalescence.
Surgery, 41 : 353 ; 1957.
216. SHIRES G.T. & BAXTER C.R.: Complications of parenteral fluid therapy. The complications in surgery and their management.
Philadelphia W.B. Saunders Co., 1967.
217. SHIRES T.; WILLIAMS J. & BROWN F.: Simultaneous measurement of plasma volume, extracellular fluid volume and red blood cell mass in man utilizing I_{131} , S_{35} , O_4 , Cr_{51} .
J. Lab. and Clin. Med., 55 : 776 ; 1960.
218. SHIRES T.; WILLIAMS J. & BROWN F.: Acute change in extracellular fluids associated with major surgical procedures.
Ann. Surg., 154 : 803 ; 1961.
219. TRUDNOROSKI R.J.: Hydration with Ringer's lactate solution. Its effects in maintaining stable circulation during and after surgery.
JAMA, 195 : 545 ; 1966.
220. CRANDELL W.B.: The relation of excessive intravenous-fluid administration to postoperative mortality.
Trans. New Eng. Surg. Soc., 41 : 139 ; 1960.
221. CRANDELL W.B.: Parenteral fluid.
Surg. Clin. J. Am., 48 : 707 ; 1968.