



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín del Hospital Clínico para sus graduados en provincia**, 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

A pesar de un gran esfuerzo en la investigación médica, la patogenia completa del shock debido a bacterias gram-negativas, continúa siendo un problema complejo.

En la presente monografía se ha pretendido dar una visión global de este gran problema clínico en sus aspectos fundamentales.

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.
- e. Necesidad de vasopresores y/o vasodilatadores para mantener adecuada función renal, cerebral y cardíaca.

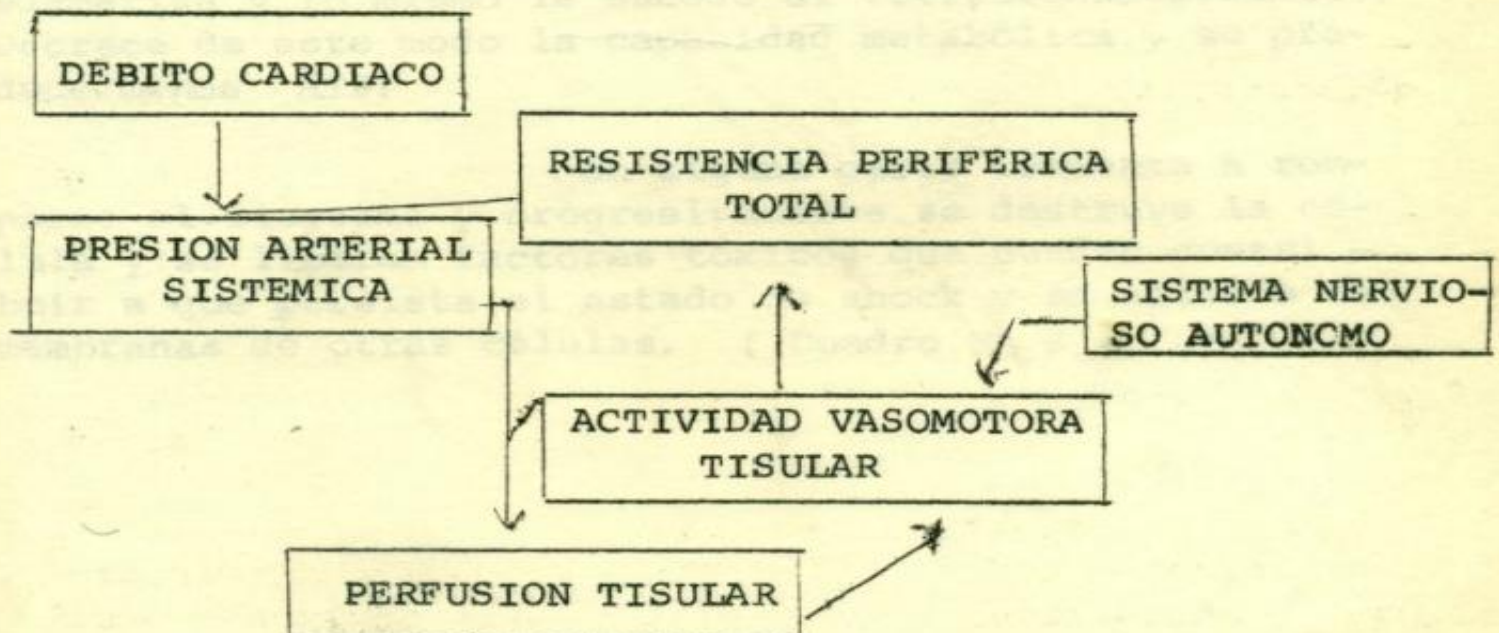
Debe hacerse presente aquí, que inicialmente se pensaba que todo shock se asociaba a flujo sanguíneo disminuido y a vasoconstricción. Pero, a medida que se han hecho más estudios clínicos, se ha

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 $Na + K+$ 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.

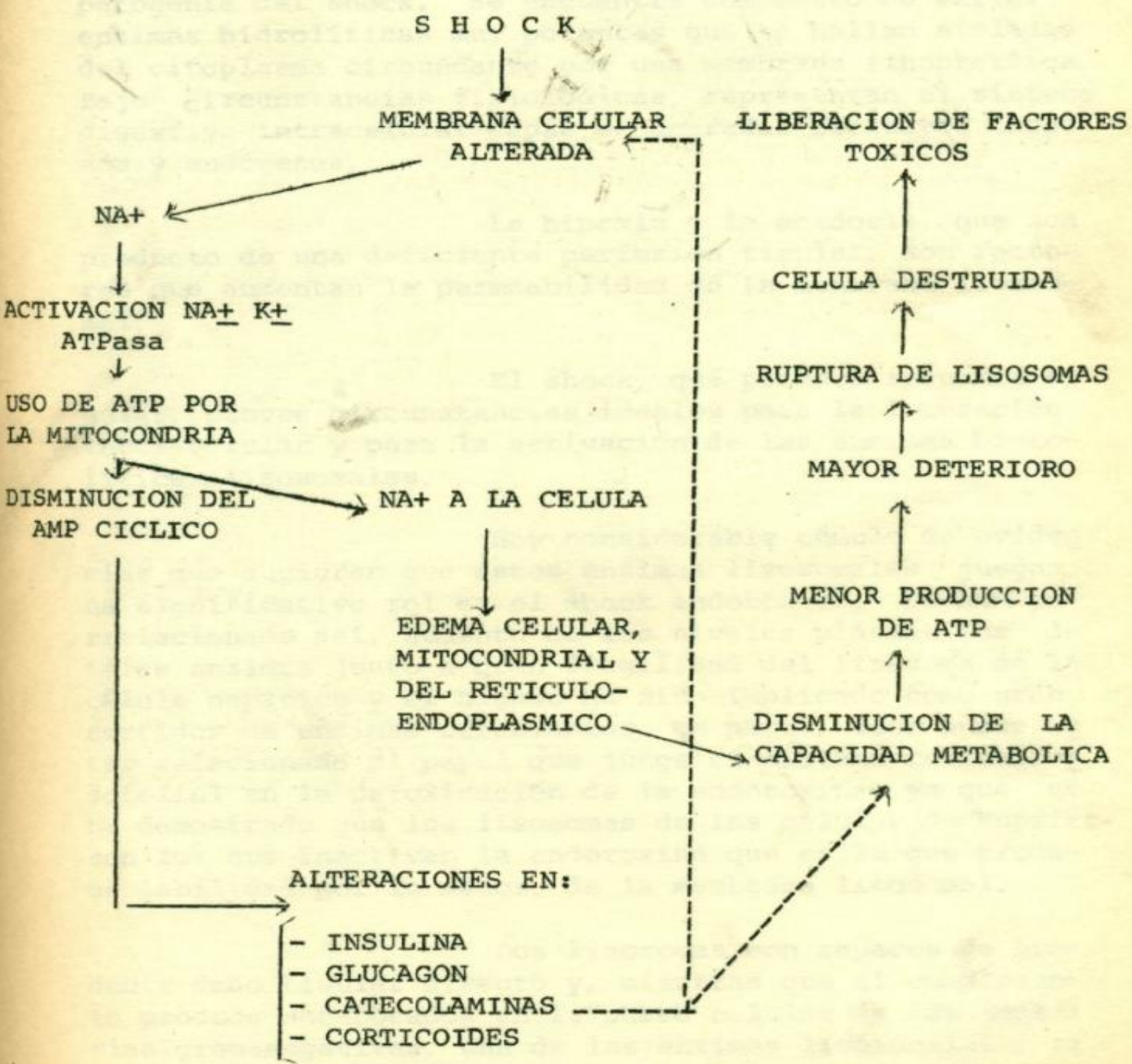
A medida que transcurre el proceso relatado, entra más sodio a la célula, ésta se edematiza y lo mismo le sucede al reticuloendoplásmico. Decrece de este modo la capacidad metabólica y se produce menos ATP.

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).

ALTERACIONES EN:

- INSULINA
- GLUCAGÓN
- CATECOLAMINAS
- ESTEROIDES

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 lipoprotéica. Bajo circunstancias fisiológicas, representan el sistema digestivo intracelular capaz de degradar productos exógenos y endógenos.

La hipoxia y la acidosis, que son producto 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 intra-celular y para la activación de las enzimas hidrolíticas lisosomales.

Hay considerable cúmulo de evidencias que sugieren que estos enzimas lisosomales juegan un significativo rol en el shock endotóxico. Se han correlacionado así, aumento de los niveles plásmáticos 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, ésto 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.

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 lisozyma) produce lisis bacteriana.

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 quemotácticos, activador del plasminógeno, pirógeno y proteasas de permeabilidad.

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.

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 reciente 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, lo grande superar períodos de gran hipotensión sin revelar disminución en su capacidad de trabajo.

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.

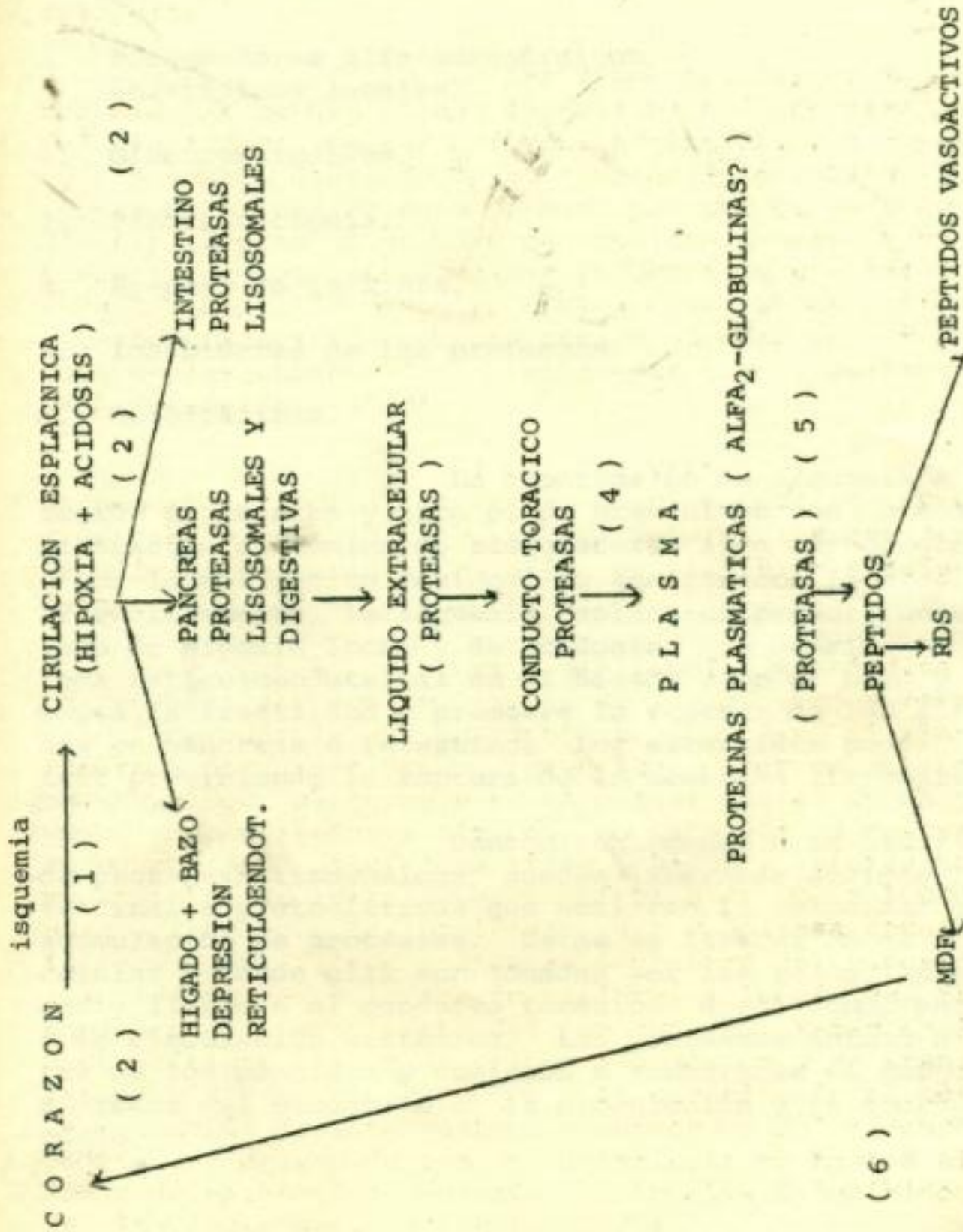
Ahora bien. Desde que se describió el síndrome específico de shock asociado con bacteremia gram-negativa en 1951, se ha agregado mucho a los mecanismos fisiopatológicos y al entendimiento de la aplicación terapéutica, pero permanece en la controversia los

cambios en la contractibilidad miocárdica durante la endotoxemia.

En las fases tardías de la endo-toxemia, se ha demostrado depresión en la contractibili-dad 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.

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.

Que si la función miocárdica está deprimida por acción directa de la endotóxina 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 cuanto a 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-bablemente 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).



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 da isquemia a la región esplácnica y ésto puede prevenirse con la administración sistémica de bloqueadores alfa adrenérgicos o por la aplicación regional de anestésicos locales. Presumiblemente, la isquemia esplácnica 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.

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.

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.

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

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.

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 hésped. 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.

La concepción 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 post-capilar. Tal congestión lleva a un aumento del trabajo ventilatorio, insuficiencia en el intercambio gaseoso, atelectasia, edema pulmonar y muerte.

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.

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 correspondientes compuestos llamados Prostaglandinas A (PGA), que son potentes vasodilatadores y se cree que son convertidos por una enzima plasmática, la Prostaglandina-isomerasa, en compuestos vasodilatadores más potentes conocido como Prostaglandinas C.

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) cutáneo, arterial y venoso y de las arterias pancreáticas de la rata.

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 prostaglandinas en el músculo liso vascular pulmonar.

Tales hallazgos contrastan con los efectos hemodinámicos producidos por los compuestos PGA_1 y PGA_2 que dilatan el lecho vascular cutáneo y aumentan la presión pulmonar por aumento del flujo sanguíneo y del retorno venoso.

Se ha establecido, además, que las prostaglandinas son inactivadas efectivamente por la prostaglandina-dehidrogenasa en el pulmón y en el riñón y se ha postulado incluso, que la biosíntesis y la liberación de prostaglandinas se aumenta en diferentes estados y que actúan como mediadores químicos en reacciones inflamatorias e inmunológicas.

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 PGE_1 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 hacer más difíciles 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 *Pseudomonas aeruginosa* produce una hipertensión pulmonar bifásica. Este efecto es bloqueado por la aspirina.

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 vasoactivos 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.

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 bra^diquinina y los fibrinopéptidos.

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.

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 deshecho 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.

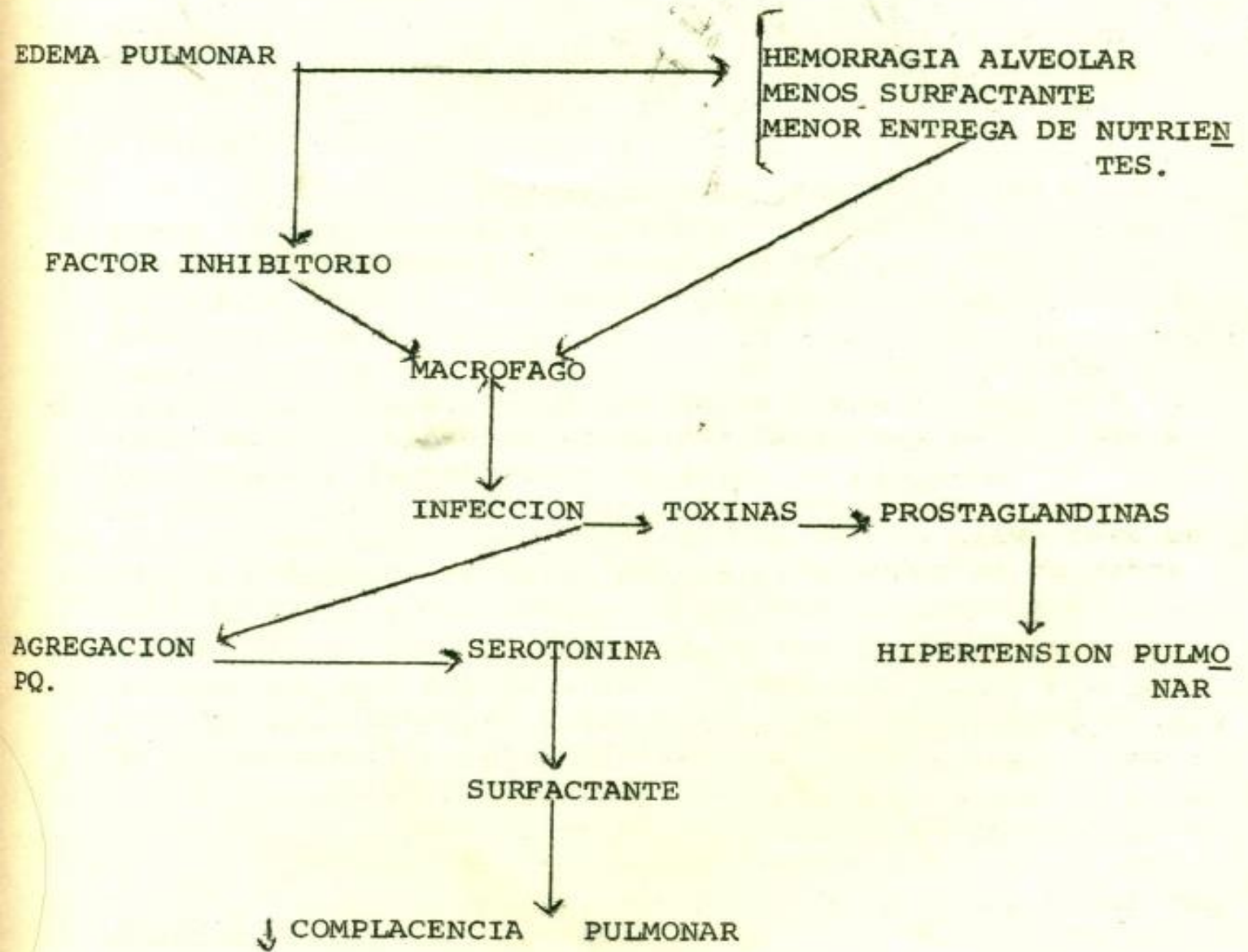
Se desarrolló la hipótesis que la hipoxia cerebral era un evento primario en el pulmón de shock, porque en animales en los cuales el cerebro había sido perfundido con sangre venosa, se desarrollaban lesiones pulmonares.

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.

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.

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 interaccionar con la endotoxina y con ello, impedir el problema de la coagulación intracortical.

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 si se discute su probable rol etiológico en la enteropatía necrótico-hemorrágica que puede complicar a una sepsis.

Shock - Hipoxia.-

De lo que se lleva discutido, resulta evidente que la hipoxia constituye un factor de extremada 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.

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.

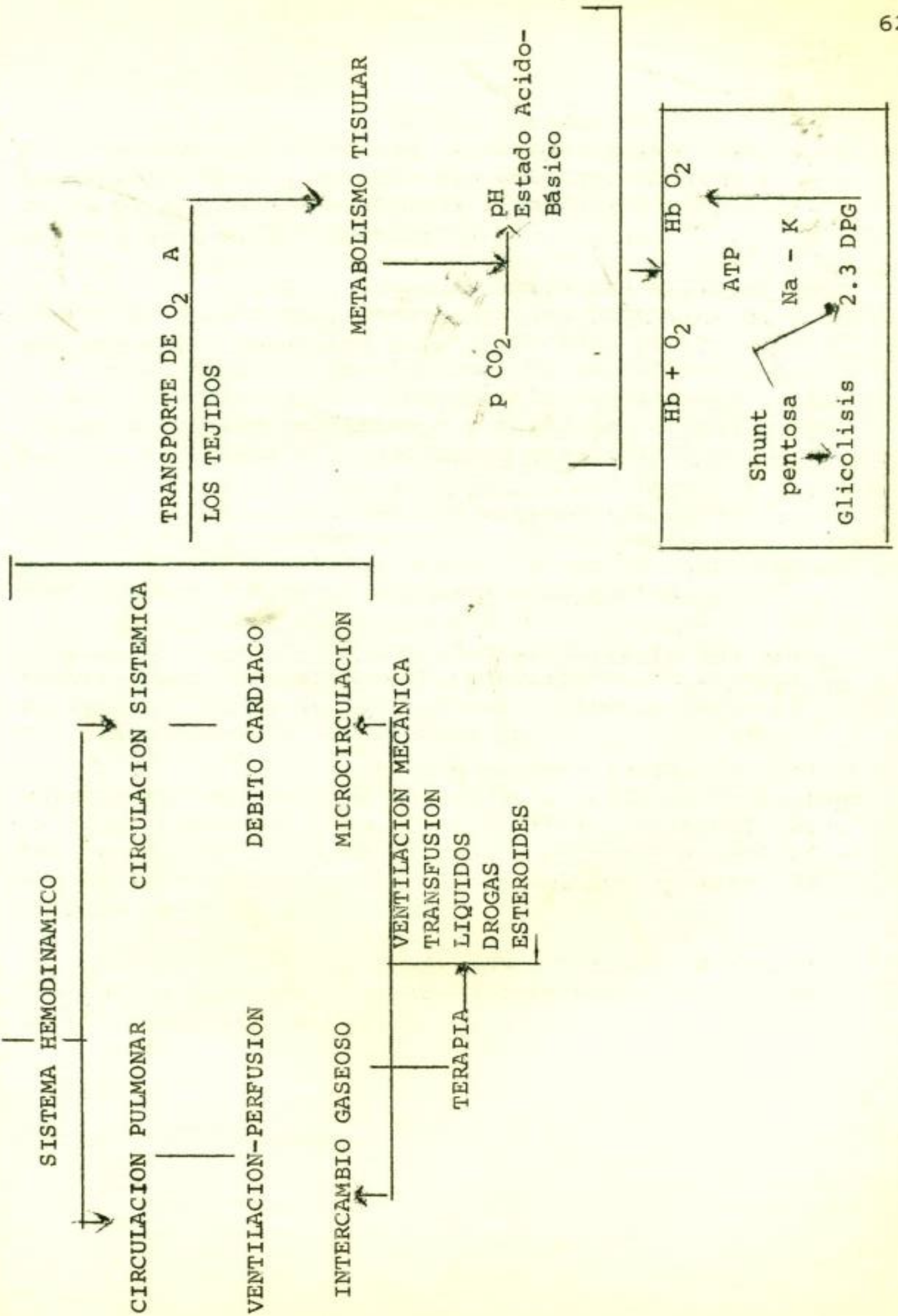
Recientemente se han dado: hipoxantina como reemplazo de la purina; allopurinol como agente bloqueador y alfa quetoglutarico como fuente de energía. Por lo menos en perros en shock, en los que se usó estas sustancias, se logró demostrar una mayor sobrevivencia.

Todo esto permite apreciar que las interrelaciones entre los varios 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



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, ca - paz de tanto efecto indeseable.

La endotoxina es un lipopolisa - cárido producido normalmente por las bacterias gram - ne - gativas en el intestino y detoxificadas por el sistema R.E. en el hígado y en el bazo. Es neurotóxica, provo - ca daño vascular y vasoconstricción esplácnica. Esta tóxina consisten en lípido A y Ketodeoxioctonato (KDO) al cual se adosan oligosacáridos específicos O.

De los estudios de la sensibili - dad 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, activa la cascada de las kininas y liberan las enzi - mas lisosómicas. (ver esquema).

FISIOPATOLOGIA. -

Starling ha descrito los factores que influyen en el intercambio líquido transcapi- lar:

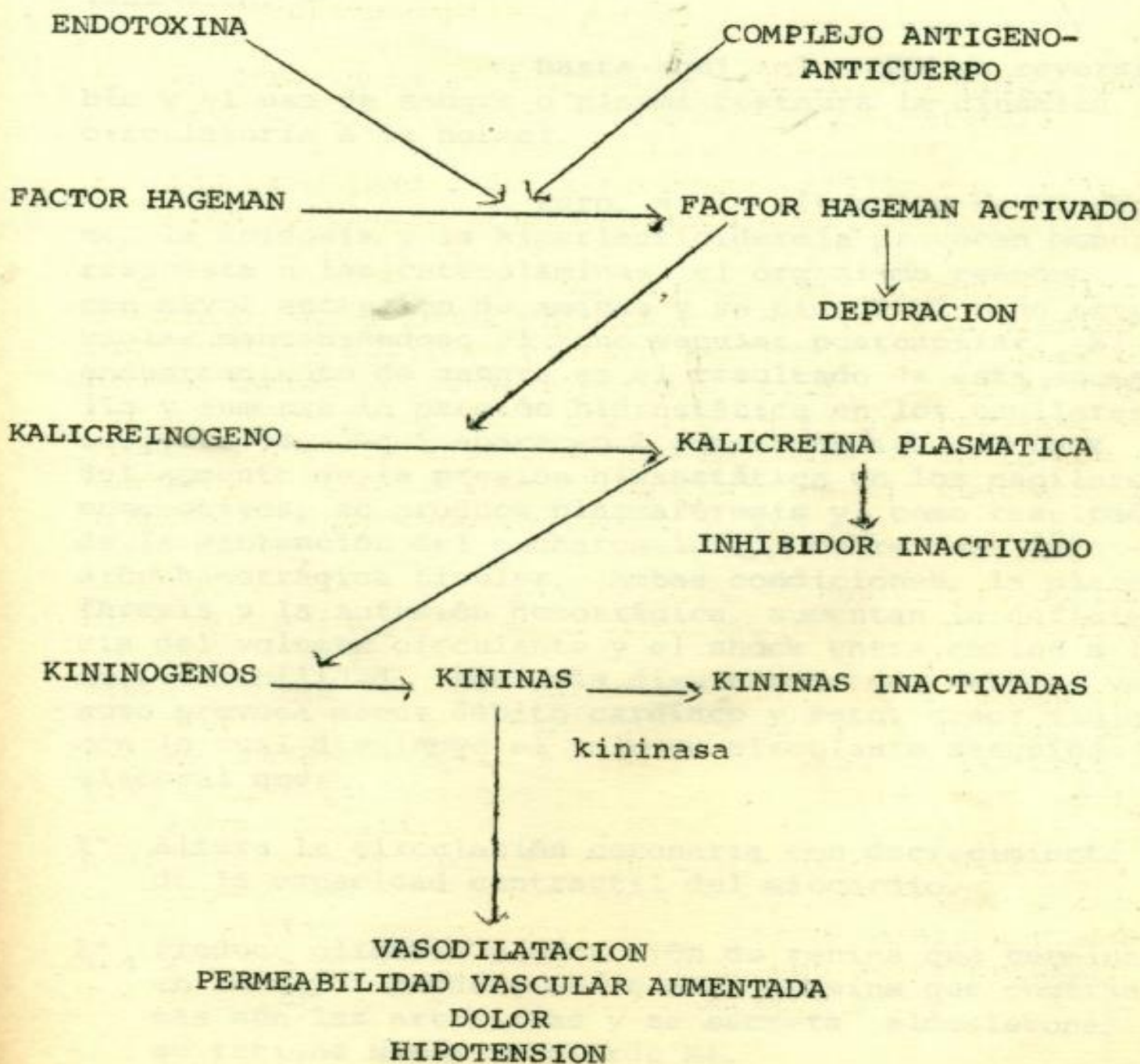
1. La diferencia de presión hidrostática a través de la membrana capilar.
2. La diferencia en la presión osmótica protéica entre los espacios intravascular e intersticial.
3. Las propiedades de la membrana capilar que influyen en la transferencia de líquidos.

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.

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

En la fisiopatología del shock toxineccioso 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.

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 nor-adrenalina. Tales aminas vasocontraen los esfínteres precapilares arteriolares y los esfínteres venulares postcapilares. Con esta situación se produce acidosis, hiperlactacidemia y anoxia isquémica.

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 hidrostática 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, aumentan la deficiencia del volumen circulante y el shock entra camino a la irreversibilidad. Aquí, la disminución del retorno venoso provoca menor débito cardíaco y esto, menor flujo con lo cual disminuye el volumen circulante sanguíneo visceral que:

- 1° Altera la circulación coronaria con decrecimiento de la capacidad contractil 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^+ .

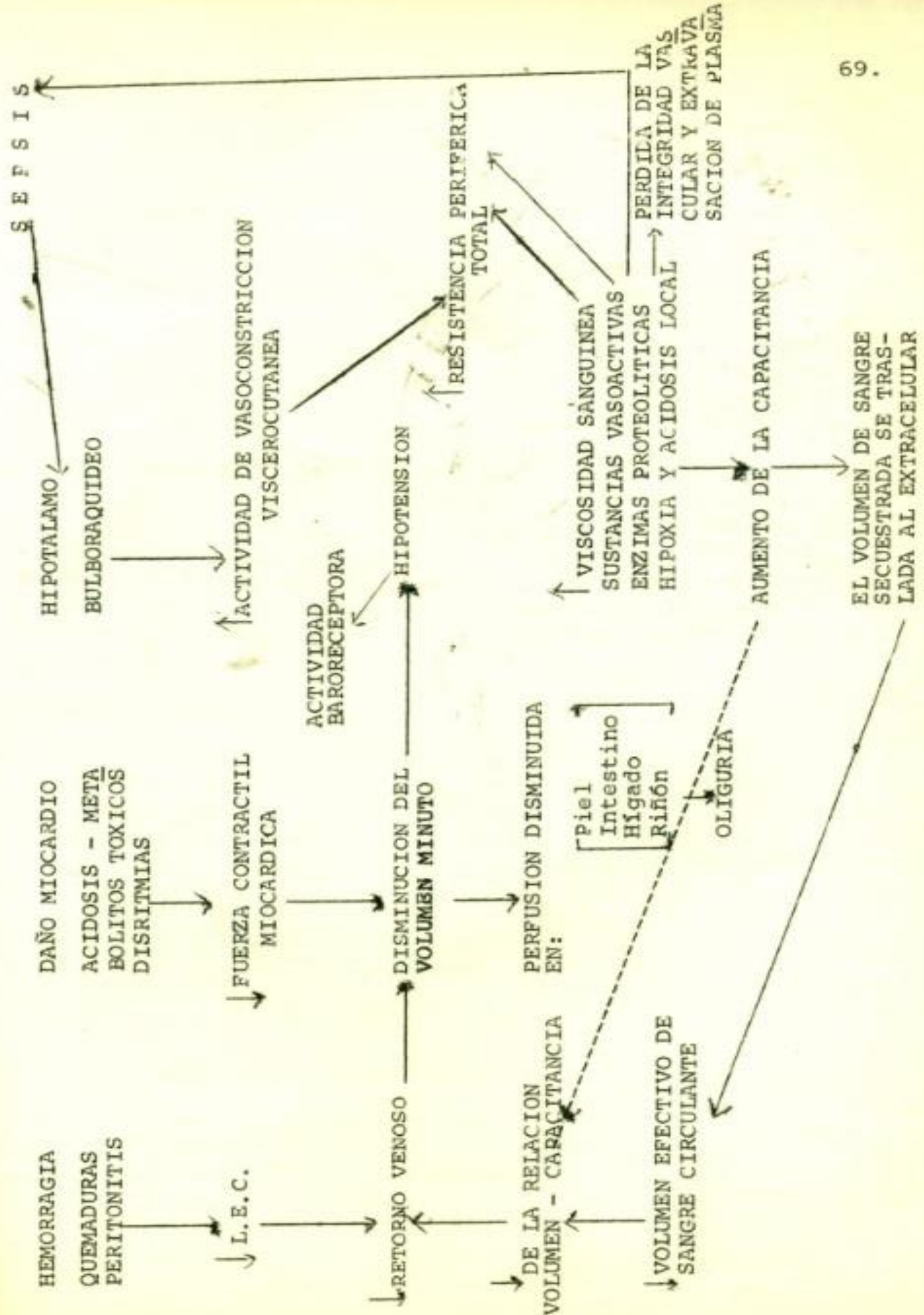
- 3° A nivel intestinal, por la anoxia derivada del déficit de flujo, aumenta la permeabilidad con lo que se pierde más plasma hacia el lumen y pared intestinal, se destruyen las células parietales y pasan al organismo sustancias tóxicas y se atrapa sangre en el sistema portal debida a liberación de histamina.
- 4° En la intimidad de la máquina metabólica da como resultado acúmulo de ácido láctico, balance nitrogenado negativo, alza de la uremia, acetonemia, aminoaciduria, hiponatremia e hiperkalemia con déficit de K⁺ intracelular.
- 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 circulación de fibrinógeno establecen las condiciones para la coagulación intravascular y el consiguiente consumo de factores de la coagulación, fibrinólisis y aumento 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.

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.

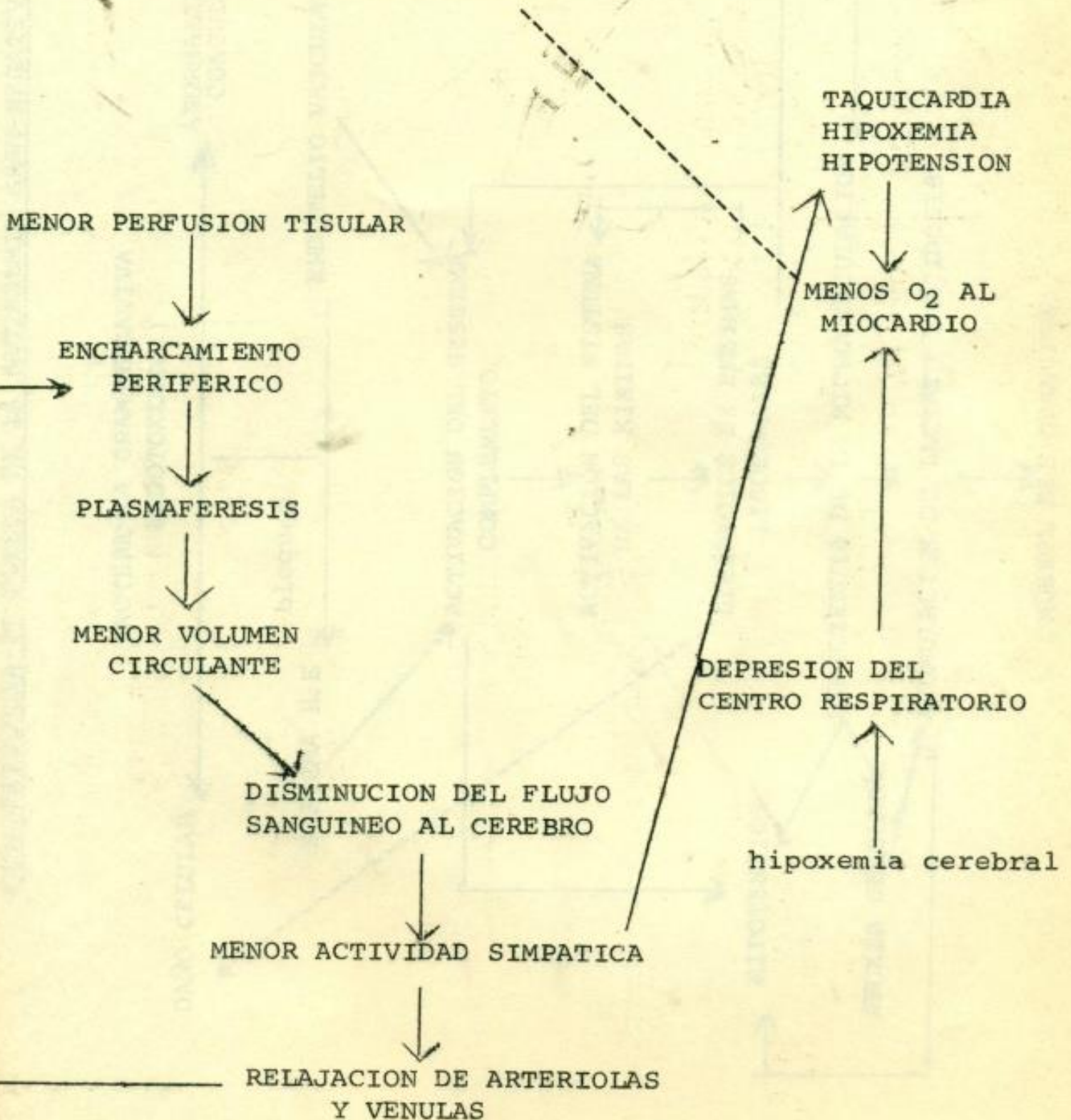
- 6.3. Hemólisis eritrocitaria: que libera trombo -
plastina y ADP que ha
cen agregarse a las
plaquetas entre sí.
- 6.4. Toxinas bacterianas: que en el caso del Estafi
lococo y de la Escherichia
coli provocan agregación
plaquetaria y depleción de
fibrinógeno.

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-ne^gativos.

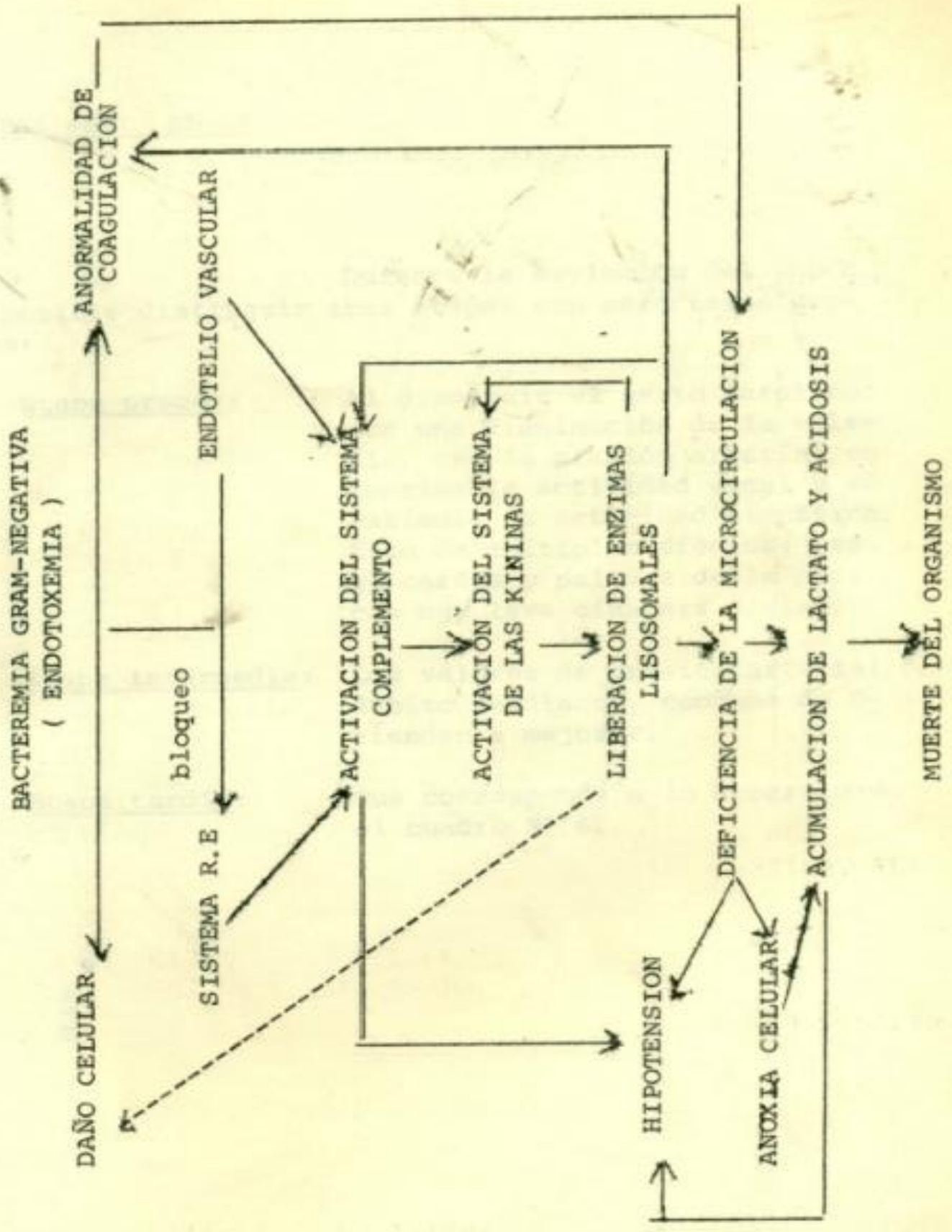


C U A D R O N° 6

INSUFICIENCIA CARDIACA



FISIOPATOLOGIA PROPUESTA DE LA BACTEREMIA GRAM-NEGATIVA



ETAPAS DEL SHOCK.

Durante la evolución del shock, es posible distinguir tres etapas con caracteres propios:

1. Etapa precoz: Al disminuir el gasto cardíaco, por una disminución de la volemia, cae la presión arterial, se deprime la actividad vagal y se estimula la actividad simpática. Esto da múltiples efectos: taquicardia y palidez de la piel con muy leve cianosis distal.
2. Etapa intermedia: Los valores de presión arterial, débito cardíaco y consumo de O₂ tienden a mejorar.
3. Etapa tardía: Que corresponde a lo descrito en el cuadro N° 6.

CLASIFICACION DEL SHOCK.

El shock ha sido clasificado de diferentes maneras. La más simple se expone a continuación:

1. Cardiogénico: Se debe a que la bomba cardíaca no es capaz de proporcionar un caudal sanguíneo suficiente y se puede deber a un defecto de eyección, como el producido en la insuficiencia cardíaca terminal, o en las embolías pulmonares o un defecto de llenado, que es lo que sucede en el tamponamiento pericárdico y en el curso de taquicardias de frecuencia muy elevada
2. Hipovolémico: Se produce como consecuencia de un déficit agudo del contenido vascular y puede ser consecutivo a hemorragias y/o deshidratación.
3. Toxi-infeccioso: En él, hay liberación de sustancias que alteran el tono vascular y que es lo que sucede en las sepsis a gram-negativos y en el curso de algunas meningococcemias.
4. Complejo: Se debe a la asociación de varias circunstancias etiológicas. Sucede, por ejemplo, en el post-operatorio en donde puede haber hipovolemia por hemorragia, deshidratación, alteraciones electrolíticas e infección.

FACTORES PREDISPONENTES.-

El shock séptico se produce, por lo general, en enfermos sometidos recientemente a alguna intervención quirúrgica, o en quienes se han mantenido durante largo tiempo con catéteres o infusiones endovenosas.

Las maniobras sobre la vía urinaria son seguidas generalmente de bacteremias y, a veces, esta sobreviene después de una intervención abdominal (biliar o gastrointestinal).

Otra fuente de infección son los shunts para diálisis extracorpórea, la edad avanzada, en enfermedades graves subyacentes como leucemias, linfomas, tumores, diabetes, cirrosis, nefropatías crónicas, agranulocitosis, anemia aplásica y en pacientes sometidos a terapia esteroidal o citotóxica.

La cirrosis hepática y la diabetes son enfermedades en las cuales, por disminución de la leucotaxis y por alteración de la capacidad fagocitaria.

Debe tenerse en cuenta que los citolíticos producen granulopenia que vuelve muy sensible al huésped a la infección y, por otra parte, la supresión que producen de los mecanismos inmunes, tanto los mediados celularmente como por vía humoral, aumentan la susceptibilidad a la infección. El esteroide, por su parte, puede inhibir el desarrollo de anticuerpos y la muerte intrafagocitaria de algunos microorganismos e inhiben la migración leucocitaria.

La presencia y habilidad de los bacilos gram-negativos para multiplicarse en el agua, ha hecho que los equipos de ventilación mecánica sean una importante fuente de infección hospitalaria. Así mismo, la contaminación de los nebulizadores ha dado como resultado, la aerosolización directa de bacilos gram-negativos en los pulmones y así, aunque estos gérmenes son relativamente avirulentos y poseen una capacidad limitada para la invasión, su disposición a la resistencia para los antibióticos y su resistencia a los agentes químicos y físicos, proveen óptimas condiciones para colonizar tanto a los pacientes como al ambiente hospitalario.

Se ha hecho notar que la terapia antibiótica previa, constituye una causa predisponente de importancia ya que selecciona cepas resistentes.

1. Fiebre.
2. Fiebre prolongada, dialea o intermitente.
3. Taquipnea y cianosis respiratoria.
4. Úlcera.
5. Diarrea.
6. Alteraciones de conciencia tales como delirio, confusión, estupor, sopor.
7. Escarlas.
8. Hematuria.
9. Pródromos gastrointestinales.

La fiebre frecuentemente es un fenómeno que puede faltar en los pacientes con formas de infección que ocurren bajo receptiva intersticial, con los tipos de infección y en los hipotensos.

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.

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 están bajo terapia esteroideal, en los enfermos urémicos y en los hipotensos.

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

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 gram-negativo, es raro de ver.

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 paciente 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 ésta medición será el dato que comandará la cantidad de volumen que deberá agregarse.

Una P.V.C. normal equivale a una Presión de llene 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 peligró de producir un edema pulmonar.

La P.V.C. elevada sugiere hiper-volemia o vaciamiento cardíaco inadecuado y contraindica una mayor administración de líquidos.

La P.V.C. de "seguridad" debiera ser de 10 cms. de agua.

Es en extremo difícil poder de - cir 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 ca - sos se yerra en la etiología del shock séptico.

Así, si se produce un shock fe - bril en un paciente icterico con o sin hepatomegalia y con o sin dolor en el hipocondrio derecho, debe sospe - charse 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 peri - toneal), 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.

Por otro lado, en un paciente con shock febril con una masa en un flanco, dolorosa o no, con o sin peloteo 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 por ser, 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.

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 tóxico, aumenta el trabajo respiratorio y 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. Sondá 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

experimento 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.

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.

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

No existe una receta para indicar claramente cuando 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.

7. Uso de antibióticos.

Vale la pena aquí, hacer algunas consideraciones generales.

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.

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.

Las preguntas que es necesario hacerse ahora son las siguientes:

- a. ¿ Se usan bien los antibióticos en la práctica diaria?
- b. ¿ Hay conciencia que el uso profiláctico de antibióticos es peligroso?
- c. ¿ Se prescriben a menudo sin cultivo bacteriano previo?
- d. Una vez tomado el cultivo: ¿ se prescribe el antibiótico apropiado y se usa correctamente?

Amén de todo lo enunciado, se ha demostrado que entre un 30 y 60% de pacientes no tienen evidencias claras de infección y son tratados con CAF y presumiblemente muchos de los antibióticos usados lo son con fines "profilácticos".

Autores como Altemeier y Weins - tein han documentado el cambio observado en la ecología de las infecciones bacterianas que se ha visto en la práctica y ésto 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 y 50%.

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.

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

Usando un criterio estricto, Weinstein 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.

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 Genito-urinario	Sondas vesicales - Instrumentación - Obstrucción.	E.Coli - Klebsiella - Proteus - Pseudomona.
Aparato Gastrointestinal	Obstrucción - Perforación - Abscesos - Neoplasias - Divertículos.	Bacteroides - E. Coli - Klebsiella - Serratia - Salmonella.
Sistema Biliar	Colangitis - Obstrucción - Procedimientos Quirúrgicos.	E.Coli - Klebsiella - Serratia.
Sistema Reproductor	Aborto - Instrumentación - Postparto.	Bacteroides - E. Coli.
Sistema Vascular.	Catéteres Endovenosos - Marcapasos - Procedimientos quirúrgicos	Pseudomona - Serratia.
Piel	Leucemia - Agranulocitosis - Terapia Inmunosupresora.	Pseudomona - Serratia.
Aparato Respiratorio.	Traqueostomía- Ventilación Mecánica.	Pseudomona - Klebsiella - Serratia - E.Coli.
	Aspiración	E.Coli - Bacteroides - Klebsiella.

De la sospecha del agente etiológico nace la terapia:

AGENTE ETIOLOGICO
SOSPECHADO

ANTIBIOTICO A USAR

E. Coli	<ol style="list-style-type: none"> 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/8 h)
Klebsiella	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kanamicina 2. Polimixina B o Gentamicina 3. Cloranfenicol 50 mg x Kg-p en 24 hrs más Streptomina 0.50 gr. c/ 12 hrs.
Serratia	<ol style="list-style-type: none"> 1. Gentamicina 2. Kanamicina
Pseudomona	<ol style="list-style-type: none"> 1. Polimixina B 2. Gentamicina
Proteus Mirabilis	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ampicilina (1 gr c/6 hrs.) 2. Kanamicina 3. Gentamicina
Proteus Vulgaris	<ol style="list-style-type: none"> 1. Gentamicina 2. Kanamicina
Bacteroides	<ol style="list-style-type: none"> 1. Clindamicina 2. Cloranfenicol

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

Los números puestos frente a cada antibiótico resaltan el 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 interaccionar 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.

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.
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, espectoración), se recomienda comenzar con Dicloxacilina 2 gr. c/6 hr. 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 si tío de origen sospechoso.

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 las recomiendan a duciendo que su uso en dosis farmacológicas, reduce los efectos deletéreos de las endotóxicas (especial mente de las endotóxicas coliformes).

En la experiencia acumulada en este Hospital Clínico, no se ha logrado tampoco apre ciar 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 analizarlos a la luz de su acción a nivel del shock endotóxico.

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 quinínogeno en Kinina.
- 8.7. Revierten el desplazamiento del agua del extra al intercelular.
- 8.8. Estabilizan la membrana de las células endoteliales vasculares, disminuyendo el aumento de la permeabilidad vascular que aparece en el shock.
- 8.9. Previenen la ruptura de la membrana lisosómica.
- 8.10. Previenen 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 metilprednisona. Las dosis dadas pueden repetirse unas 4 a 6 veces en menos de 4 días.

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 simpaticomimético).

- 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 microneural de los órganos efectores.

El sistema sinpático adrenérgico realiza sus funciones mediante 2 tipos de re - ceptores, 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 contractil 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 (Di - benzylina).
- 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.

Para las drogas de acción alfa y beta-adrenérgicas, los inconvenientes son similares a los de las drogas del grupo anterior.

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 gasto cardíaco.

El inconveniente es que aumentan el consumo de O_2 , la frecuencia y la excitabilidad cardíaca. Las drogas 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.

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

Muchos autores han dicho que la Dibenzylina tiene una acción beneficiosa en la perfusión tisular, en presencia de hipotensión e hipovolemia, en virtud de sus efectos vasomotores. De hecho, la Dibenzylina ayuda a la inactivación aeróbica de la ferritina del hígado y a la función fagocitaria del sistema retículoendotelial 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 persistir una insuficiencia cardíaca congestiva en algún número de ellos. Aquí es donde la acción rápida de la Dibenzylina sería salvadora ya que:

- expande el volumen del espacio vascular.
- saca sangre desde la circulación pulmonar.
- reduce el trabajo cardíaco.
- disminuye 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 muestran 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.

Para ser justos, debe afirmarse sí, que la dopamina no es necesariamente más efectiva que el isoproterenol y la nor-epinefrina para el tratamiento de todos los pacientes en shock.

La dopamina como otras aminas simpaticomiméticas, no debe administrarse hasta que no se haya repuesto el volumen circulante.

Sólo en estudios experimentales se ha podido obtener éxito en el uso combinado de agentes bloqueadores alfa-adrenérgicos con dopamina.

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.

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.

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.

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 Eq endovenosa de Bicarbonato inicialmente y observar, con determinaciones seriadas de pH, si es preciso reponer su uso.

No es aconsejable el uso de Lactato ya que, durante el shock el shunt piruvato-lactato se encuentra alterado, de modo que puede producirse, por iatrogenia, una hiperlactacidemia que es irreversible y lleva a la muerte.

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 prometoquina 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.

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 las 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 hr) para evitar los daños del síndrome.

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 es tá contraindicado ya que bloquea la fibrinólisis en dógena y puede seguir desenfrenando el síndrome.

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.

Puede suceder, sin embargo, las siguientes situaciones:

- a) Que se mantengan bajas la P.A. y la P.V.C. La solución 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 cardíaca severa o que en realidad se ha repuesto una buena 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 cardíaca 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 señaladas, ó 1 gramo c/6 horas i.v. por 48 horas.

SEPSIS Y CIRUGIA.-

No se discutirá aquí la incidencia de la septicemia en pacientes que han sufrido alguna maniobra quirúrgica sino la acción del cirujano durante una sepsis.

Cuando sobreviene un shock séptico, es de primordial importancia preguntar por el foco de origen. En un porcentaje de casos este es desconocido y otras veces se puede sospechar del árbol biliar, de la vía urinaria o del pulmón o de la cavidad abdominal descontando el hígado y la vía biliar.

Cuando la anamnesis es clara y lo son también el examen físico y los exámenes de laboratorio, es fácil lograr el diagnóstico etiológico y actuar en consecuencia. Así, si se encuentra una colengitis, una hidropionefrosis litiásica, un absceso hepático piógeno, un absceso de páncreas, etc., se puede intervenir al paciente una vez que ha recuperado sus valores vitales, con la seguridad que la intervención quirúrgica no tiene, en la práctica, incidencia en un pronóstico más grave ni agrava el cuadro en sí.

Pero, cuando la anamnesis no muestra sino síntomas propios de una sepsis, sin acusar algún sistema en particular, es cuando es más fácil confundir un cuadro médico con uno quirúrgico y operar al paciente sin obtener beneficio alguno.

De este modo, debe recordarse que durante una sepsis puede "aumentar de volumen el hígado" y aparecer ictericia. Esto puede ser causado:

- a) Por la sepsis misma que provoca tumefacción turbia.
- b) Por la insuficiencia cardíaca que puede aparecer en el curso de la sepsis.
- c) Por microabscesos hepáticos multifocales derivados de metástasis piógenas.
- d) Por un plastrón vesicular con gran edema perivesicular.
- e) Por una colédocolitiasis con colangitis.
- f) Por un absceso hepático piógeno.
- g) Por un síndrome de Budd-Chiari.

De manera que, salido el paciente del stress circulatorio al que lo sometió la endotoxemia, debe solucionarse rápidamente el problema de diagnóstico diferencial, expuesto a grandes trazos. Entre esos diagnósticos diferenciales, hay entidades nosológicas cuya solución es quirúrgica y otras cuya agravación es de regla con la cirugía.

El otro problema que puede aparecer en el curso de un shock endotóxico es la aparición de un aumento de volumen en la fosa lumbar, doloroso o no y acompañado o no de masa en uno de los flancos abdominales. Ante tal situación vale la pena tener en cuenta que ese hallazgo probablemente se deba a:

- Absceso perinefrítico.
- Hidropionefrosis.
- Absceso pancreático fistulizado.
- Perforación de colon con fistulización a pared abdominal.
- Hematoma de pared abdominal (hipoprotrombinemia en cirrótico) infectado por alguna bacteremia.

A diferencia del caso anterior, aquí la cirugía es fundamental para drenar este foco, pero es preciso afinar el lugar desde donde nació el foco.

Un tercer problema durante la sepsis por gram-negativos es el derrame pleural con o sin neumopatía subyacente.

Ante tal eventualidad es preciso recordar que tal derrame puede ser expresión de:

- Reacción para o metaneumónica.
- Una afección subyacente como el síndrome nefrótico, la insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, linfoma o un Ca pleural.
- Fistulización de un absceso hepático hacia la cavidad pleural.
- Pancreatitis aguda con o sin supuración.
- Fistulización del cateter endovenoso hacia la pleura.
- Embolía pulmonar.

Por último, hay oportunidades en que aparece íleo y blumberg en el curso de la sepsis. Ambos signos, que deben hacer sospechar una peritonitis y que, si el enfermo está en condiciones de tolerarla, obligan a cirugía, pueden aparecer sin peritonitis subyacente y ser nada más que expresión de la perihepatitis séptica y de la hipokalemia, de microabscesos hepáticos diseminados y de tumefacción turbia

PREVENCIÓN DE LA SEPSIS POR GRAM-NEGATIVOS.-

Evitar, si fuera posible o requerir, si se usa:

- a) Sondas vesicales de circuito cerrado o de doble corriente.
- b) Limitar el uso de catéteres endovenosos.
- c) Regular el uso de antisépticos locales.
- d) Manejar todos los tubos de drenaje asépticamente y en circuito cerrado.
- e) Limpiar y desinfectar rutinariamente el equipo de nebulización.
- f) Equipo desechable.
- g) No usar líquidos de frascos ya abiertos previamente.
- h) Evitar la profilaxis antibiótica innecesaria.
- i) Tratar las infecciones, no los informes del laboratorio.
- j) Lavarse las manos antes y después de examinar un paciente.
- k) Recordar que es de poco valor gastar esfuerzos en germicidas para los pisos, en luz ultravioleta y en profilaxis antibiótica sistemática.