

## Revisión : Entendiendo el Shock Séptico.

### Review: Understanding the septic shock.

Juan Francisco González <sup>1</sup> MV.

Recibido : 20 Mayo 2012.  
Aprobado : 05 Junio 2012.

Este artículo corresponde a una actualización de un extracto del capítulo 14 del libro "Medicina Intensiva en perros y gatos: Emergencias, Cuidados Críticos y Oncología". autorizado por el autor y el editor (año 2011: 872 p.). Por ello, las figuras y las referencias mencionadas en este artículo, pueden no aparecer en forma ordenada y continua. Para mayores detalles, pueden remitirse a:  
<http://www.alexbooks.cl/gonzalez-j-f-medicina-intensiva-en-perros-y-gatos/>

#### Resumen

*Se entrega la actualización acerca del shock séptico que incluye la definición de términos, evaluación de los mecanismos íntimos de su desarrollo y la caracterización de sus fases.*

**Palabras claves** . Shock séptico, sepsis, SIRS, MODS.

#### Summary

*Delivered the update on the septic shock that included the definition of terms, evaluation of the intimate mechanisms of development and characterization of its phases*

**Key words:** Septic shock, sepsis, SIRS, MODS.

#### Introducción

Muchos de nosotros hemos sido testigos del agravamiento de pacientes que, aunque parecen sobrevivir al evento inicial, posteriormente desarrollan complicaciones no relacionadas claramente con la causa primaria y terminan muriendo. Parece que no basta con realizar una buena cirugía o una apropiada elección de antibióticos si el problema se trata de una infección intraabdominal importante, como en el caso de una piómetra o una peritonitis. Los pacientes más graves mueren hacia el final de la cirugía (mientras el cirujano coloca los últimos puntos del cierre cutáneo) o en el periodo postoperatorio temprano, especialmente durante la noche. Este fenómeno sigue ocurriendo en forma recurrente, a pesar de los actuales métodos de diagnóstico, anestesia y monitorización cardiovascular. La aparición de hipotensión, inconciencia, hipoxemia, anemia, neutropenia o neutrofilia, alteraciones de la coagulación, oliguria o ictericia –en pacientes que tenían un foco infeccioso o en los días sucesivos a un politraumatismo o hemorragia severa–, hizo pensar en algún proceso de origen sistémico que sobreviene luego de la noxa inicial y que parece ser una vía final común, independiente de la causa primaria de hospitalización. En el siglo XVIII se definía como una causa misteriosa de muerte. Durante la primera guerra mundial,

la aparición de sepsis luego de las heridas de balas era un hecho frecuente y muchas vidas lograron salvarse gracias al uso temprano de penicilina (año 1928). En la década de los 70 se publicó un primer trabajo sobre este fenómeno en medicina humana, denominándose falla orgánica múltiple, al conjunto de eventos que representan la disfunción de los órganos o sistemas más relevantes como consecuencia de una infección, trauma o quemaduras. En los siguientes años, los cuantiosos reportes clínicos e investigación en animales generaron una importante cantidad de nuevos conceptos y denominaciones que – por momentos – llevaron a una confusión conceptual del fenómeno de sepsis y el síndrome de disfunción orgánica múltiple (MODS).

La sepsis y la MODS son una importante causa de morbimortalidad en humanos y animales, que demanda gran infraestructura hospitalaria y tiene costos muy elevados. En los EEUU, las muertes asociadas o influenciadas por sepsis llegan a > 100.000 por año. La sepsis se desarrolla en 750.000 personas cada año, de las cuales mueren más de 210.000.<sup>1</sup> En un gran reporte, se encontró que de 3.708 personas ingresadas a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), 1.227 tenían infección demostrada y compromisos variables de los

<sup>1</sup> Profesor de Fisiología y Medicina Intensiva, Coordinador de Prácticas de Pregrado. Facultad de Cs. Veterinarias y Pecuarias, Universidad de Chile.

órganos por disfunción secundaria. De los 1.227, 53% de ellos alcanzaron parámetros clínicos correspondientes a sepsis y el 47% restante desarrolló sepsis severa. De estos últimos, 17% desarrolló shock séptico con una tasa de mortalidad del 46%.<sup>2</sup> En otro reporte, de 1.101 pacientes admitidos a 99 UCI, 573 tenían signos asociados a síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) con una tasa de mortalidad de 26.5%.<sup>3</sup> Sólo 50 pacientes se consideraron sépticos, 23 con sepsis severa y 33 con shock séptico. Un 81.1% de estos últimos evolucionó hacia la muerte. Durante el tiempo de estadía del total de pacientes en las UCI (1.101), 130 nuevos pacientes entraron a la categoría de SIRS, 48 a la categoría de sepsis severa y 34 desarrollaron shock séptico. Si bien no existen estadísticas mundiales sobre la frecuencia de sepsis y MODS en perros y gatos, se presume que constituyen una causa común de muerte, que alcanza mayores tasas de mortalidad en comparación con el ser humano. Esto se debe a la menor disponibilidad de tecnología de apoyo avanzado de la función cardiovascular y respiratoria, además de los altos costos que conllevan un apropiado diagnóstico, seguimiento y tratamiento. Según un reporte de casos clínicos atendidos en USA, se diagnosticó sepsis en 5-10% de todos los casos caninos y 1 a 5% de todos los casos felinos. La tasa de supervivencia fue de 25-50% en perros y 10-25% en gatos.<sup>4</sup> Un reporte realizado en el año 2010, informó que de 114 perros diagnosticados con sepsis, un 70% de los casos desarrolló.<sup>5</sup> De estos pacientes que desarrollaron MODS, un 25% presentó falla de un órgano o sistema. La falla cardiovascular, respiratoria o del sistema de coagulación se asoció a una mayor probabilidad de muerte. Para comprender estas estadísticas, se debe considerar, que muchos de los animales son llevados al servicio cuando se encuentran en estados relativamente descompensados con sepsis severa o shock séptico. La aplicación de quimioterapia anticancerosa, enfermedades virales que provocan inmunosupresión, como la leucemia felina, inmunodeficiencia felina o distemper canino, quemaduras, cualquier tipo de shock, politraumatismo, quemaduras, megaesófago, cirrosis hepática o diabetes mellitus descompensada –entre otras condiciones– son factores predisponentes para el desarrollo de sepsis. A diferencia de los animales, en el ser humano alrededor de un 75% de todos los casos de sepsis se observa en las personas hospitalizadas por otras causas iniciales distintas a sepsis.<sup>6</sup> En el animal hospitalizado, el uso frecuente de catéteres i.v., sondas uretrales permanentes, cirugía ortopédica con implantes o dispositivos intraabdominales o intratorácicos (p. ej., diálisis peritoneal, tubos de toracostomía) ha permitido una mayor incidencia de infecciones secundarias iatrogénicas que terminan, en algunas ocasiones,

en sepsis severa y shock séptico. Por otro lado, el creciente uso indiscriminado de antibióticos sin una adecuada orientación, criterio o selección de acuerdo a un antibiograma, ha permitido la aparición de resistencia bacteriana que hace algunos años atrás se había pronosticado y que actualmente provoca fallas terapéuticas inimaginables o no sospechadas. El autor ha reportado –recientemente– el primer caso en el mundo, diagnosticado y tratado de sepsis en un gato debido a *Paracoccidioides brasiliensis*.<sup>7</sup> Esta es una micosis sistémica conocida antiguamente como blastomycosis sudamericana. El gato desarrolló anorexia, neutropenia, fiebre ondulante, nistagmo, hipopion, parálisis facial, ceguera parcial y una relación proteínuria:creatinuria sobre 2.0, especialmente hacia el final de su vida. El análisis del fluido cerebroespinal demostró pleocitosis neutrofílica, proteína aumentada y presencia de levaduras e hifas tabicadas características de este hongo. El uso de anfotericina B al inicio del tratamiento y la terapia prolongada con flucanazol oral, mantuvo al paciente en buenas condiciones, falleciendo al 5to año de tratamiento debido a insuficiencia renal crónica.

**SIRS, MODS, SEPSIS, SHOCK, SHOCK SÉPTICO: definiciones y aclaraciones**

La existencia de varios términos ha llevado a la confusión que, afortunadamente, fue aclarada en la Conferencia de Consenso entre la Sociedad Americana de Terapia Intensiva y la Asociación Americana de Enfermedades del Tórax, realizada en 1991.<sup>8</sup> En esta conferencia se definieron algunos términos y se postularon algunos requisitos necesarios para la clasificación de pacientes, según la presentación de signos y hallazgos de laboratorio, determinando la gravedad y la necesidad de algunos tratamientos específicos. Esto requiere de medidas básicas, como la determinación de la frecuencia cardíaca y respiratoria, medición de la presión arterial, medición de la temperatura corporal, realización de un leucograma, sumadas a la impresión clínica del estado general del paciente. La tabla 1, muestra las definiciones adaptadas para perros y gatos derivadas de esta conferencia con algunas modificaciones hechas en en estos últimos años para el ser humano.<sup>9</sup> Si bien estas precisiones han sido de gran utilidad y son sensibles, muchas veces carecen de gran especificidad, debido a que son compartidas con muchas otras entidades patológicas, y, por lo demás, no ayudan a una adecuada comprensión de los fenómenos fisiopatológicos involucrados. Aun así, ofrecen una gran objetivización del cuadro clínico, permiten comparaciones entre estudios clínicos y se usan cada vez con más frecuencia en todo el mundo. Sin embargo, las actuales definiciones propuestas para sepsis y shock séptico no permiten una

buena estadificación de la enfermedad y no ayudan a establecer un claro pronóstico dentro de cada condición. Todas estas definiciones fueron revisadas en el año 2001 por una nueva conferencia auspiciada por la Sociedad Europea de Medicina en Cuidados Intensivos (ESICM), el Colegio Americano de Médicos Especialista del Tórax (ACCP), la Sociedad Americana Torácica (ATS) y la Sociedad de Infección Quirúrgica (SIS).<sup>10</sup> Luego de la división en cinco grupos de trabajo (signos y síntomas, marcadores celulares, citoquinas, microbiología y parámetros de coagulación), no se encontró evidencia suficiente para sugerir cambios importantes derivadas de la primera conferencia realizada

en 1991. Sólo se sugirió adaptar el modelo PIRO para los años futuros. Este modelo ha intentado clasificar o categorizar a pacientes de alto riesgo para poder establecer un pronóstico. El modelo hipotético **PIRO** (P: predisposición; I: infección o insulto; R: respuesta del sujeto; O: disfunción de órganos) reúne datos y variables en relación a la predisposición y a la respuesta del individuo a la infección (polimorfismo de citoquinas, receptores, actividad leucocitaria, condiciones premorbiditas, etc.) a través de la interpretación de los exámenes de laboratorio, el tipo y la extensión de la infección y la magnitud del compromiso multiorgánico.<sup>11</sup> Este modelo ha tenido una buena aceptación mundial, aunque debe seguir siendo evaluado.

*Tabla 1. Definiciones propuestas para perros y gatos, adaptadas de los criterios diagnósticos derivados de la Conferencia de Consenso entre la Sociedad Americana de Terapia Intensiva y la Asociación Americana de Enfermedades del Tórax, Chicago, 1991, con algunas modificaciones sugeridas en la actualidad.*

<b>Colonización:</b> aislamiento o presencia de microorganismos en una superficie epitelial o mucosa.		
<b>Infección:</b> fenómeno caracterizado por la invasión de microorganismos o toxinas en tejidos del huésped que son normalmente estériles.		
<b>Bacteremia:</b> presencia de bacterias en la circulación sanguínea demostrada a través de hemocultivos seriados.		
<b>Toxemia:</b> presencia de endo o exotoxinas bacterianas en la sangre.		
<b>Septicemia:</b> término antiguo en desuso. Indica la presencia en la sangre de microorganismos o sus toxinas.		
<b>Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS):</b> conjunto de signos producto de la respuesta inflamatoria amplificada del organismo a una variedad de noxas, como infecciones, traumas, quemaduras, hipovolemia severa, pancreatitis, neoplasia diseminada, etc. Debe incluir, al menos, 2 de los siguientes eventos:		
Temperatura (oC)	perro: < 38 o > 39;	gato: < 37.8 o > 39,7
Frecuencia cardíaca	perro: > 120 lpm;	gato: < 140 lpm o > 225 lpm
Frecuencia respiratoria	perro: > 20 respiraciones/min;	gato: > 40 respiraciones/min
Leucocitos/μL	perro: < 5.000 o > 18.000;	gato: < 5.000 o > 19.000
	> 3 a 5% de neutrófilos en banda	> 3 a 5% de neutrófilos en banda (algunos llaman a este fenómeno como bandemia).
<b>Sepsis:</b> SIRS a cualquier infección causada por bacterias (causa más común), hongos, virus o parásitos.		
<b>Sepsis severa:</b> sepsis asociada con disfunción de órganos, hipoperfusión o hipotensión. Las manifestaciones clínicas pueden incluir acidosis láctica, oliguria, hipoxemia o un estado mental alterado.		
<b>Shock séptico:</b> sepsis severa con hipotensión (presión sistólica < 90 mm Hg) a pesar de una adecuada administración de fluidos i.v. Los pacientes necesitan de drogas inotrópicas o vasopresores para mantener una adecuada presión sanguínea. En el ser humano, también puede sospecharse si la presión sistólica declina 40 mm Hg o más en comparación con la presión arterial base, en ausencia de otra causa conocida de hipotensión. Algunos aclaran esta definición y la redefinen como: sepsis con hipotensión que dura al menos una hora a pesar de una fluidoterapia adecuada o necesidad de vasopresores para mantener una presión sistólica ≥ 90 mm Hg o una presión arterial media de ≥ 70 mm Hg.		
<b>Shock séptico refractario:</b> algunos definen esta condición como el shock séptico que se mantiene por más de una hora a pesar del uso correcto de fluidos o drogas vasopresoras.		
<b>Síndrome de disfunción orgánica múltiple (MODS):</b> presencia de una función de órganos alterada que no puede ser normalizada por sí sola y que requiere de intervenciones terapéuticas para mantener la homeostasis. Puede ser consecuencia de una sepsis mal diagnosticada o mal tratada o secundaria a un SIRS de otro origen (no infeccioso). Las manifestaciones pueden incluir –simultánea o secuencialmente– alteraciones en la función cardiovascular, pulmonar, hepática, renal, neurológica, gastrointestinal o del sistema de coagulación. En el ser humano, los primeros órganos que falla son los pulmones, seguidos por disfunción hepática e intestinal y posteriormente insuficiencia renal, hematológica y miocárdica. Todos estos cambios secuenciales suponen que el paciente ha estado hospitalizado y monitorizado en la UTI entre 2 días a 3 semanas y que no sufre de compromiso preexistente de alguna función que desencadene la insuficiencia de un órgano en forma temprana.		
<b>Insuficiencia corticosteroide relacionada a enfermedad crítica (CIRCI):</b> Inadecuada actividad corticoadrenal en pacientes gravemente enfermos. Esta condición debería sospecharse cuando la hipotensión no es corregida por la administración de fluidos.		

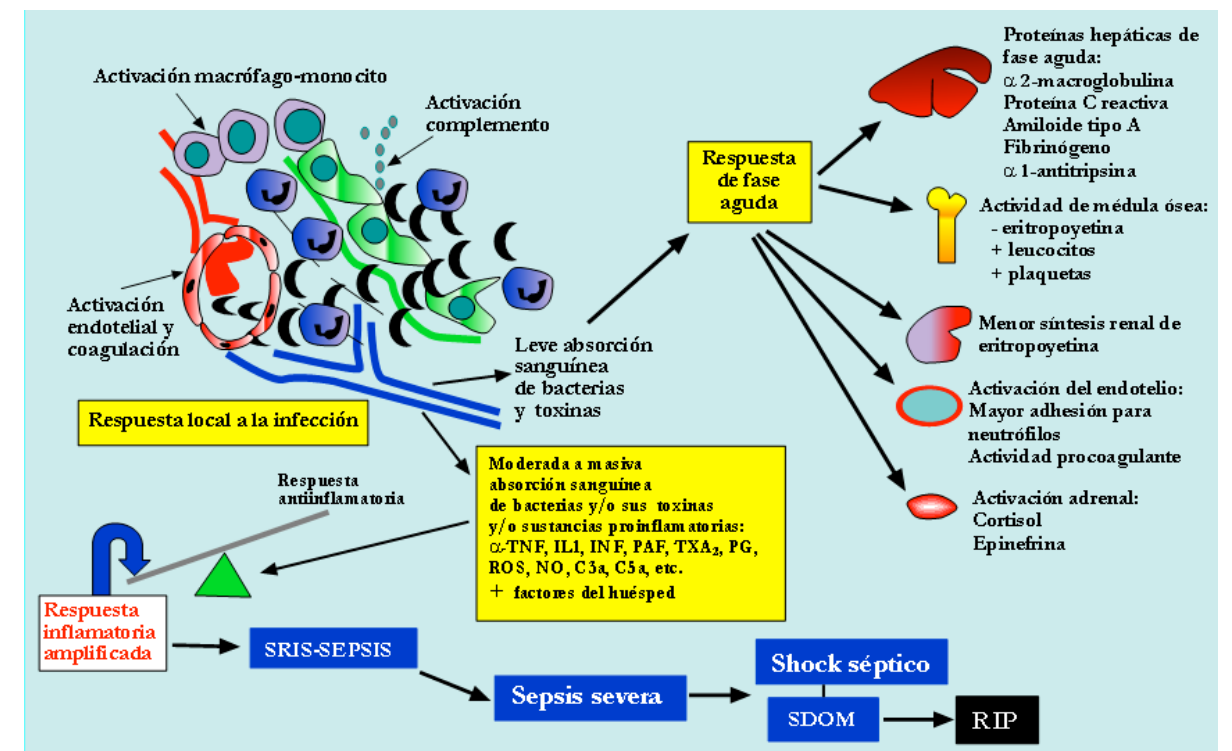
**Inmunopatología de la sepsis**

La infección bacteriana produce una serie de efectos en el huésped, local y sistémicamente. Estos eventos también pueden ser iniciados por causas no infecciosas, como trauma, cirugías extensas, quemaduras, hipoperfusión-isquemia-reperfusión severa (p. ej., shock hipovolémico) e inflamación "estéril", tal como ocurre en la pancreatitis aguda. La respuesta local del huésped se conoce como inflamación tisular y se caracteriza por los signos tradicionalmente enseñados de dolor, rubor, calor, tumor y pérdida relativa de la función. Estos fenómenos son producidos por diversas sustancias proinflamatorias activadas directamente o liberadas por el tejido dañado y por los leucocitos polimorfonucleares que migran hacia la zona afectada, tales como citoquinas, eicosanoides, factor activador de plaquetas, sistema del complemento, etc. Toda esta respuesta está diseñada para controlar y eliminar los microorganismos infecciosos, destruir las células dañadas y promover la regeneración tisular. Posteriormente, el organismo comienza a controlar el proceso a través de citoquinas y otras sustancias con actividad antiinflamatoria, destinadas a suprimir localmente la función de los fagocitos mononucleares y la síntesis de citoquinas proinflamatorias. Cuando las bacterias o sus toxinas no son controladas eficientemente, debido a factores dependientes del huésped o de la severidad de la infección, comienzan a colonizar el torrente sanguíneo y con ello tienen acceso a órganos distantes, generando una respuesta sistémica inicial. Además, la absorción sanguínea de los mediadores inflamatorios y antiinflamatorios contribuye importantemente al desarrollo de esta respuesta. Si este proceso es leve y controlado, se considera como beneficioso, ya que puede ayudar al reclutamiento de neutrófilos, linfocitos, plaquetas y factores de coagulación hacia el foco infeccioso, lo que permite un control más eficiente de la infección. Cuando el paciente pierde el control de esta respuesta, sobreviene un cuadro inflamatorio sistémico amplificado y se desarrolla sepsis que puede evolucionar con el tiempo a sepsis severa, shock séptico y MODS (figura 2). Sin embargo, la respuesta séptica inflamatoria puede evolucionar tempranamente o fluctuar en el transcurso del tiempo hacia una inmunosupresión severa derivada de una respuesta antiinflamatoria severa, lo que favorece la mantención de la primoinfección o el desarrollo de nuevas infecciones (ver más adelante). La evolución hacia sepsis severa y MODS depende de factores tales como la severidad de la injuria, la capacidad de reserva orgánica, factores predisponentes o enfermedades preexistentes, latencia entre el inicio del cuadro y la terapia, el tipo de terapia (adecuada o no) y el número de complicaciones desarrolladas.<sup>12,13</sup>

**Alteraciones hemodinámicas observadas en la sepsis y en el shock séptico**

La sepsis se caracteriza por presentar una particular variación en los parámetros hemodinámicos que la distinguen de los otros tipos de shock y disfunción cardiocirculatoria. A diferencia de la vasoconstricción observada comúnmente –como compensación a la hipotensión debida a la disminución del volumen intravascular o del gasto cardíaco (Q<sub>T</sub>)– la sepsis severa y el shock séptico se caracterizan por presentar un tono vasomotor disminuido como una de las causas importantes de hipotensión. Este estado de vasodilatación primaria se suma a la depresión inotrópica y a la hipovolemia observada en la mayoría de los pacientes con sepsis severa. Suponiendo la ausencia de disfunción cardiovascular y adrenal previa, la hipotensión observada en la sepsis severa es producto de una combinación de vasodilatación, inotropismo deprimido e hipovolemia. Desde un punto de vista hemodinámico la sepsis puede inducir un shock de tipo distributivo y metabólico. Distributivo, debido a que se produce vasodilatación y acumulación de la volemia en las venas. Metabólico, debido a que hay alteraciones en el aprovechamiento intracelular del oxígeno.<sup>14,15</sup> Para un mayor análisis sobre las características hemodinámicas y el diagnóstico diferencial de todos los tipos de shock, remítase al capítulo "Diagnóstico y tratamiento del shock séptico".

Aunque la vasodilatación no es un fenómeno exclusivo de la sepsis severa, es un fenómeno predominante, primario y de aparición temprana. La disminución de la resistencia vascular sistémica (RVS) contribuye importantemente a la hipotensión y al shock. La pérdida del tono vasomotor se observa principalmente en las arteriolas y en los grandes vasos de capacitancia. Ubicados a continuación de los lechos capilares, los vasos de capacitancia distal (vénuas y pequeñas venas colectoras) determinan el volumen global de sangre secuestrada a nivel del lecho esplácnico. El aumento en la capacitancia venosa incrementa el retorno venoso en las fases iniciales de la sepsis, la que, sumada a la vasodilatación arterial, contribuye a la mantención o al aumento en el Q<sub>T</sub> y a la normalización de la presión arterial. Cuando el incremento en el Q<sub>T</sub> no es capaz de compensar la disminución en la resistencia vascular sistémica, vuelve a desarrollarse hipotensión. Este fenómeno es característico de las fases compensadas del shock séptico (shock séptico temprano) y se puede reconocer como una hipotensión en presencia de un Q<sub>T</sub> mantenido o elevado, a diferencia de los otros tipos de shock, caracterizados por una hipotensión con un Q<sub>T</sub> bajo (shock hipovolémico o cardiogénico).<sup>16</sup> La vasodilatación sistémica y



**Figura 2.** Progresión hacia sepsis severa y síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM) desde una respuesta inflamatoria local a microorganismos invasores (p. ej., bacterias), explicada –en parte– por la teoría clásica popularizada por Lewis Thomas. Una leve respuesta inflamatoria sistémica (p. ej., respuesta de fase aguda) puede ser beneficiosa en el control del cuadro infeccioso en desarrollo. Cuando la infección no es controlada eficientemente y se observa una sobre-reacción proinflamatoria, el cuadro se generaliza y las bacterias y sus productos bacterianos –junto a la liberación de citoquinas, enzimas y proteínas derivadas de los fagocitos mononucleares (monocitos y macrófagos) y del endotelio vascular– tienden a inducir en órganos distantes una respuesta inflamatoria conocida como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) o sepsis (SRIS por infección). A esta respuesta contribuye la sobre-activación a distancia del sistema del complemento y de la cascada de coagulación-plaquetas, el reclutamiento y adhesión de neutrófilos en diversos órganos y la mayor síntesis de citoquinas, eicosanoides, NO y ROS por diversas células. La respuesta antiinflamatoria concomitante (IL-4, IL-10, IL-13, PCR, α2-macroglobulina) se ve sobrepasada o puede en ocasiones predominar, generando inmunosupresión sistémica, sobreinfecciones y sepsis severa (ver figura 4). La hipoperfusión e hipoxia tisular resultante autoperpetúa el proceso, generando una mayor activación celular del sistema del complemento y coagulación, aumentando la liberación de eicosanoides, ROS y NO. Si se administra fluidoterapia en forma tardía, aumenta la formación de ROS que luego son barridos o liberados a la circulación general, lo que provoca una injuria por reperfusión en todo el organismo. α-TNF= factor de necrosis tumoral alfa; IL1= interleuquina 1; γ-INF= interferón gama; PAF= factor activador de plaquetas; TXA<sub>2</sub>= tromboxano A-2; PG= prostaglandinas, ROS= especies reactivas derivadas del oxígeno; NO= óxido nítrico; C3a, C5a= anafilotoxinas (complemento); PCR= proteína C reactiva.

el aumento del Q<sub>T</sub> provocan una serie de signos clínicos asociados a la sepsis severa en su fase inicial, conocida como fase hiperdinámica del shock séptico (ver capítulo sobre diagnóstico y tratamiento del shock séptico). Estos signos no son propios de los pacientes con sepsis, pero se presentan también en los animales con SIRS (politraumatizados, quemados, síndrome de reperfusión, etc.). Las causas de vasodilatación se relacionan más bien con los numerosos efectores humorales descritos anteriormente, especialmente las interleuquinas, α-TNF, PGI<sub>2</sub>, PAF y NO. No obstante, el efector final para la mayoría de las citoquinas parece ser el NO, lo cual es discutido ampliamente dentro de este capítulo (Figura 8). Además del efecto vasodilatador y de la

resistencia a los vasopresores como producto de la acción del NO, la permanente hiperpolarización de la membrana plasmática del músculo liso vascular –debido a la sobre-activación de los canales para potasio dependientes de ATP (KATP)– también es secundaria a otros fenómenos, tales como hipoxia prolongada, concentraciones de ATP disminuidas y altos niveles intracelulares de lactato e hidrogenión.<sup>17,18</sup> La hiperpolarización del músculo liso vascular inhibe la actividad de los canales para calcio activados por voltaje (de entrada), lo que reduce el calcio intracelular y la formación de puentes cruzados entre la actina-miosina y termina en relajación vascular (vasodilatación). La vasopresina (ADH o AVP) ha sido involucrada en la hipotensión observada en los pacientes



sépticos. La regulación del tono vascular ocurre a concentraciones superiores a las fisiológicas involucradas en la reabsorción de agua en los tubos colectores del riñón (10-200 pg/mL v/s 1-7 pg/mL). En los estados de shock hipovolémico, la vasopresina es liberada masivamente desde su almacenamiento en la neurohipófisis y contribuye precozmente a la mantención de la presión arterial. En la medida que el shock progresa y se prolonga en el tiempo (el barorreflejo y la osmoestimulación se hacen intensos), los niveles de vasopresina disminuyen debido al agotamiento en las vesículas almacenadas en la neurohipófisis. Esto provoca un desmedro en la capacidad del organismo para mantener una presión arterial adecuada. La administración exógena de vasopresina produce un incremento significativo en la presión arterial en pacientes con hipotensión refractaria a los vasopresores, debido a un prolongado shock hipovolémico, séptico, postcardiotomía y durante la resucitación cardiopulmonar, a pesar de que todos estos pacientes tienen niveles plasmáticos elevados de noradrenalina y angiotensina II. Estos efectos no son tan marcados en personas y animales normales y se relacionan con los niveles bajos de vasopresina circulante y los efectos que esto provoca sobre el músculo vascular. Se postula que esta marcada sensibilidad a vasopresina en las condiciones descritas se debe a una gran cantidad de receptores para vasopresina (V1) disponibles –considera que los niveles circulantes de vasopresina son bajos– que se unen rápidamente a la hormona administrada exógenamente. Además, la disminuida función del sistema nervioso simpático en muchos pacientes con sepsis prolongada, permite una mayor respuesta a la vasopresina, junto con potenciar los efectos de la norepinefrina disponible en exceso en la sangre. Complementariamente, la vasopresina inactiva los  $K_{ATP}$  en el músculo vascular, permitiendo una disminución de la hiperpolarización de la membrana plasmática. Además, en un modelo de células mesangiales glomerulares de rata, la vasopresina disminuye la síntesis de los NOs tipo II que se presenta luego de la exposición a LPS e IL1, actividad que depende de la proteína quinasa C (PKC) y de la inhibición transcripcional de los NOs a cargo de la vasopresina. También es capaz de abolir parcialmente el incremento en las concentraciones de GMPc secundarias a la acción del NO y del péptido natriurético atrial, aumentando con esto el tono vasomotor.<sup>17,19,20,21</sup>

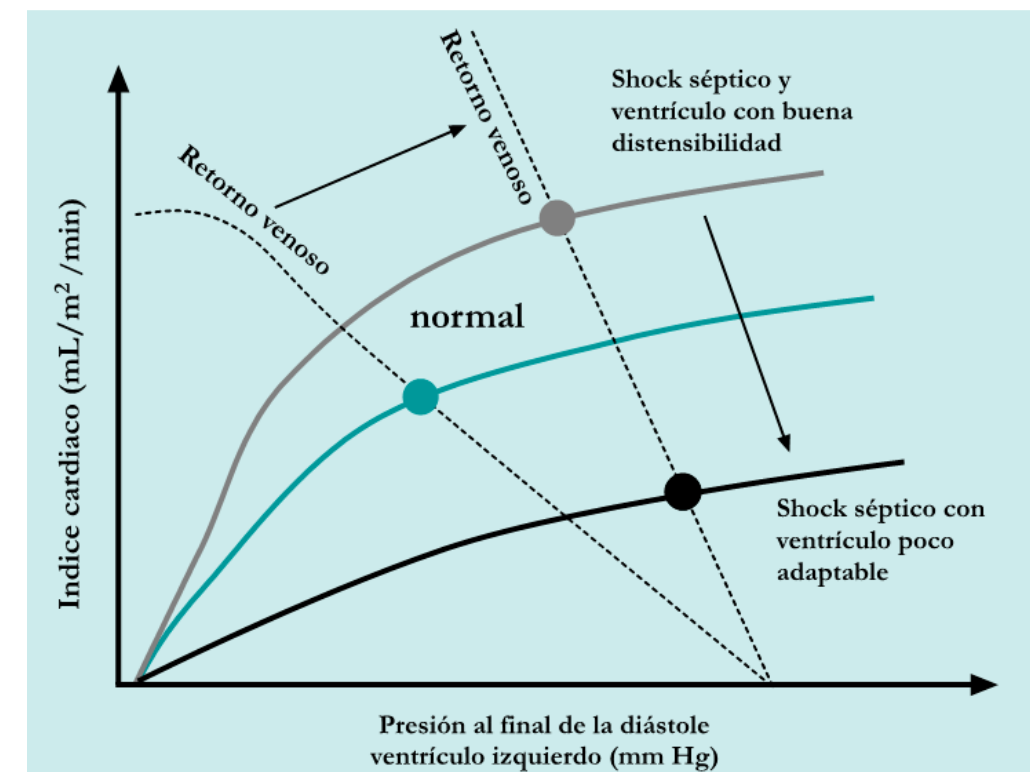
La mantención o el aumento en el  $Q_T$  característico de los estados iniciales de shock séptico se observan en la mayoría de los animales, siempre y cuando no existan otras condiciones capaces de alterar el rendimiento miocárdico o que provoquen un estado de hipovolemia y disminución del retorno venoso

significativa, como por ejemplo, cardiomiopatía dilatada, regurgitación mitral, deshidratación, hipertensión portal, etc. Paradójicamente, el inotropismo se encuentra deprimido en la mayoría de los pacientes humanos y animales con sepsis moderada a grave, mediada o no posiblemente por el NO producido sistémica y localmente por acción de las interleuquinas y el  $\alpha$ -TNF. La acción de estas citoquinas produciría un desacoplamiento mecánico de la actina-miosina y una alteración en la cinética del calcio sarcoplásmico. Si el NO tiene un efecto inotrópico negativo, todavía es un tema conflictivo; este actúa directamente a través de la nitrosilación de diversas enzimas y canales de membrana plasmática y de rianodina. Se ha prestado especial interés en el efecto in vitro e in vivo del  $\alpha$ -TNF sobre la contractibilidad miocárdica. La inducción de desacoplamiento excitación-contracción, alteración en la concentración de calcio, citotoxicidad directa, desensibilización  $\beta$ -adrenérgica e inducción de otros factores depresores han sido propuestos.<sup>22,23</sup> Adicionalmente a la vía mediada por el NO y sus discutidos efectos (recuerde que el  $\alpha$ -TNF induce la NO sintasa), el  $\alpha$ -TNF induciría un estado inotrópico negativo a través de la activación de la vía de la esfingomielinasa, provocando alteración en la disponibilidad de calcio citoplásmico e inducción de apoptosis de los cardiomiocitos. La esfingomielinasa desdobla la esfingomielina (lípidos de membranas celulares) a ceramida y fosforilcolina y, subsecuentemente, a esfingosina. La ceramida es un segundo mensajero que estimula el NF- $\kappa$ B (ver más atrás) y con ello la inducción de apoptosis en los cardiomiocitos. La esfingosina induciría una alteración en la recirculación de calcio, inhibiendo los canales de rianodina y favoreciendo con ello un inotropismo negativo.<sup>24</sup> A pesar del inotropismo negativo, el  $Q_T$  se encuentra mantenido o elevado gracias al aumento del retorno venoso (aumento de la capacitancia venosa) y a la disminución en la poscarga (vasodilatación arterial). (Figura 9) Este aumento en el retorno venoso no provoca un aumento en la presión de la aurícula derecha (por lo menos inicialmente), lo que sugiere una mejoría en el rendimiento miocárdico, a pesar de una fracción de expulsión normal o disminuida.<sup>25</sup> Se ha demostrado que los pacientes humanos que desarrollan dilatación excéntrica del ventrículo izquierdo, una fracción de eyección disminuida y una reducción moderada de la resistencia vascular sistémica durante la sepsis severa, tienen un mejor pronóstico que aquellos que no demuestran cardiomegalia a la radiografía o ecocardiografía, que tengan una alta fracción de eyección o desarrollen una gran vasodilatación.<sup>26</sup> En los sobrevivientes, esta depresión del inotropismo se mantiene por siete a 14 días luego de la resolución de la sepsis, normalizándose por completo,

posteriormente. Esta dilatación (mayor volumen telediastólico) corresponde a la acomodación ventricular a la precarga aumentada y favorece el aumento del  $Q_T$ . En los pacientes que tienen o desarrollan una disfunción diastólica debido a un lusitropismo disminuido y a una rigidez miocárdica aumentada, el aumento compensatorio del  $Q_T$  no se produce –incluso puede disminuir– a pesar de tener una poscarga disminuida. Algunos piensan que esta disfunción diastólica temprana se debe a hipoxia miocárdica severa (baja perfusión coronaria), edema miocárdico, una demanda o consumo miocárdico de oxígeno por sobre la liberación de oxígeno, acción directa o indirecta de citoquinas o por estrés oxidativo asociado a los altos niveles de NO (nitrosilación y disminución de la recaptación de calcio por el retículo sarcoplásmico). Sin embargo, la primera posibilidad no parece ser muy probable, de acuerdo a los numerosos estudios.<sup>27</sup> En un modelo de sepsis canina, los perfiles hemodinámicos y de rendimiento miocárdico fueron similares a los hallados en el ser humano, con un inotropismo negativo, dilatación ventricular izquierda, alto  $Q_T$  y una baja resistencia vascular sistémica.<sup>28</sup>

Cuando la compensación neurohormonal es insuficiente y falla en restablecer la condición hemodinámica normal, comienza a desarrollarse el shock séptico, es decir, la sepsis severa refractaria a la fluidoterapia.

En la medida en que la sepsis progresa, se produce una peor distribución del flujo sanguíneo visceral y un mayor aumento de la permeabilidad vascular con acumulación de fluido en el espacio intersticial –fenómeno que sumado a otras complicaciones, como la pérdida de líquido asociado a la no ingesta de agua, vómitos, diarrea, derrames pleurales o peritoneales ricos en proteína–, disminuyen la volemia, presión oncótica y el retorno venoso, provocando una disminución del  $Q_T$  (sepsis con gasto cardíaco bajo) y shock hipovolémico/distributivo concomitante a la sepsis severa. Como se ha descrito anteriormente, la liberación masiva de efectores y citoquinas, la adhesión y reclutamiento de neutrófilos en el lecho capilar, la activación del sistema del complemento y la microtrombosis secundaria a la sobreactivación del sistema de coagulación, plaquetas y acúmulo de leucocitos



**Figura 9.** Variaciones hemodinámicas cardíacas durante el shock séptico. Al desarrollarse la sepsis, el aumento progresivo en la capacitancia venosa y el retorno venoso, junto a la disminución de la resistencia vascular arterial, permiten un aumento en el gasto cardíaco con una mayor presión y volumen telediastólico del ventrículo izquierdo. Si la función diastólica es adecuada, este shock con gasto cardíaco alto se puede mantener. Más tarde, entre otros factores que pueden disminuir el gasto cardíaco, el empeoramiento en la función diastólica (mayor rigidez) se asocia con un mal pronóstico.

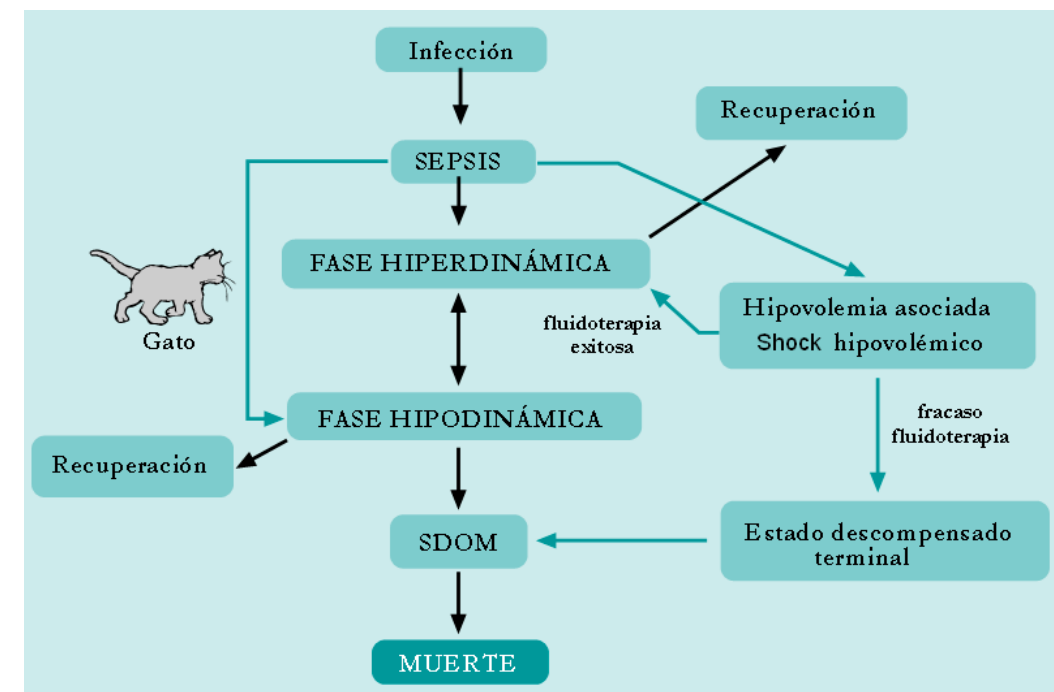
en la luz de los vasos sanguíneos, inducen una mayor vasodilatación arterial y de los vasos de capacitancia, aumento de la permeabilidad endotelial y una obstrucción microvascular visceral responsable de la mala perfusión y de la desigual distribución del flujo sanguíneo. Todo esto provoca una hipotensión refractaria a la fluidoterapia y una mayor hipoperfusión-isquemia de los órganos que, junto a la disminución en el  $Q_T$ , contribuyen al desarrollo del MODS. Esto da paso a una serie de signos clínicos similares a la fase descompensada del shock hipovolémico, propios de la fase hipodinámica del shock séptico (Figura 10).

Las compensaciones conocidas al presentarse una disminución de la volemia y el  $Q_T$  incluyen el aumento en la estimulación de los nervios simpáticos, liberación de adrenalina por la médula adrenal, activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, liberación de vasopresina (ADH) por la neurohipófisis y liberación de cortisol por la corteza adrenal. Todos estos efectores neurohormonales están destinados a incrementar el inotropismo y cronotropismo cardíaco, aumento de la resistencia vascular sistémica (vasoconstricción por factores extrínsecos), retención de sodio y agua a nivel renal y mayor síntesis de proteínas y gluconeogénesis hepática. Además, la perfusión de cada órgano en particular está sujeta a dos tipos de mecanismos de autorregulación intrínseca del flujo sanguíneo. El primer tipo corresponde a la regulación metabólica, por la cual la baja presión de oxígeno asociada a los estados de hipoperfusión tisular provoca una relajación de la musculatura lisa vascular, disminuyendo la vasoconstricción mediada por las catecolaminas y la angiotensina II. Esta vasodilatación selectiva estaría inducida por la liberación local de NO, lactato,  $CO_2$ , hidrogeniones, potasio, histamina y adenosina. El segundo tipo corresponde a la autorregulación miógena. Esto consiste en que la distensión de la pared arteriolar induce una vasoconstricción refleja, fenómeno evidenciado durante la fase de restablecimiento de la volemia con fluidoterapia intensiva. El flujo cerebral y coronario es controlado principalmente a través de mecanismos intrínsecos, independiente de la presión arterial media (PAM) dentro de ciertos rangos, transformándose en los órganos preservados hasta el estado más avanzado del shock. Por ejemplo, el flujo sanguíneo cerebral aumenta cuando la  $PaCO_2$  es menor a 30 mm Hg y es autorregulado en humanos entre presiones arteriales de 50 a 150 mm Hg. El flujo coronario se regula gracias a la liberación de adenosina, bradiquininas, potasio, hidrogeniones y  $PGE_2$ . La presión de perfusión de un órgano está dada por la presión media arterial menos la presión media

venosa del mismo órgano (o presión intraórgano). La presión arterial media determina la perfusión de la mayoría de los órganos. La mínima presión media en la cual hay una adecuada perfusión cerebral, coronaria y renal se encuentra alrededor de los 60 mm Hg (80 mm Hg de presión sistólica). Bajo esto, los mecanismos de autorregulación intrínseca del flujo son insuficientes. En una primera etapa, conocida como fase compensada, se reestablece o incrementa el  $Q_T$  y la presión arterial tiende a la normalidad, acompañados de un estado hipermetabólico. Sin embargo, los pacientes sépticos no poseen la capacidad de responder con una vasoconstricción adecuada a la pérdida de volumen y la presión arterial no se normaliza con los mecanismos compensatorios conocidos que sí funcionan inicialmente en los pacientes con hipovolemia no sépticos. Es por ello que la hipovolemia agrava aún más el estado hemodinámico y de mala perfusión e hipoxia tisular, contribuyendo a la liberación de citoquinas y a la activación del sistema de complemento y de coagulación, todos responsables de la etapa hipodinámica del shock séptico.<sup>12,29,30</sup> En los pacientes sépticos, la presión arterial normal no garantiza un óptimo gasto cardíaco y una adecuada perfusión tisular. Tradicionalmente, la presión arterial se ha utilizado para detectar pacientes con inestabilidad hemodinámica y la pronta corrección de esta variable es un objetivo inmediato. No obstante, como se ha comentado en otros capítulos, la hipotensión es un fenómeno tardío y que refleja la falla en los mecanismos compensatorios cardiovasculares y hormonales. Se ha encontrado que el gasto cardíaco y la perfusión tisular pueden disminuir horas antes que la aparición de hipotensión. Dicho de otra forma, puede existir una presión arterial normal en presencia de un gasto cardíaco bajo. En estos casos, los altos niveles de lactato, el bajo pH de la mucosa gastrointestinal y la baja saturación de la hemoglobina de la sangre venosa mezclada o de la vena cava anterior, denotan el estado de baja perfusión e hipoxia tisular.<sup>31</sup>

**Alteraciones en la microcirculación y en el funcionamiento mitocondrial**

La microcirculación consiste en vasos sanguíneos de menos de 100  $\mu m$  y en ellos se observa una presión arterial de oxígeno ( $PaO_2$ ) baja, una saturación de hemoglobina muy disminuida (p. ej., 40%) y un hematocrito inferior a la sangre que entra desde las arteriolas. Si bien, la mala perfusión tisular y la desigual distribución del flujo sanguíneo tisular son propias de todos los estados de shock y no sólo de la sepsis severa y el shock séptico, estos fenómenos se observan muy tempranamente desde la fase hiperdinámica de la sepsis y se acentúan en la etapa hipodinámica.<sup>32</sup>



**Figura 10.** Progresión de la sepsis hacia la disfunción orgánica múltiple (MODS). La fase inicial hiperdinámica caracterizada por un gasto cardíaco elevado y una presión arterial disminuida debido a la vasodilatación da paso –en la medida en que las alteraciones en la función de los órganos empeoran– a la fase hipodinámica, caracterizada por un gasto cardíaco bajo, hipotensión refractaria y signos de shock descompensado. Muchos de los gatos, niños y ancianos con sepsis severa y shock séptico, pueden no manifestar signos característicos de la fase hiperdinámica. Por otro lado, cuando se desarrolla hipovolemia importante concomitante a la sepsis (situación más o menos frecuente), los signos clínicos y los parámetros pueden ser semejantes a la fase hipodinámica de la sepsis. La fluidoterapia puede desenmascarar los signos cardiovasculares de sepsis hiperdinámica o puede fracasar hacia un cuadro descompensado terminal. Muchos pacientes necesitan drogas vasopresoras adicionales a la fluidoterapia, aunque esto puede asociarse a un empeoramiento de la perfusión esplácnica y a una mala distribución del flujo sanguíneo.

La sepsis mata tempranamente el negocio final y más importante del sistema cardiovascular: la oferta de  $O_2$  a los tejidos ( $DO_2$ ), la distribución de la sangre a nivel tisular y el aprovechamiento o consumo del  $O_2$  a nivel celular ( $VO_2$ ).

En los estados hipovolémicos se evidencia una vasoconstricción esplácnica y una disminución de la perfusión sanguínea visceral que es acompañada de una mala distribución del flujo sanguíneo entre y dentro de cada órgano, privilegiándose los órganos fundamentales, como el corazón, cerebro, adrenales y diafragma. La vasoconstricción esplácnica se presenta precozmente cuando disminuye la volemia, antes de que se observen signos clínicos o cambios en la presión arterial. En seres humanos, una disminución de sólo un 15% del volumen sanguíneo determina una reducción de un 40% en el flujo esplácnico sin que se afecten la PAM, el  $Q_T$  o la frecuencia cardíaca.<sup>33</sup> Una respuesta constante frente a los estados de shock por hipovolemia y en la fase hipodinámica del shock séptico, es la vasoconstricción gastrointestinal, pancreática

y hepática que puede terminar en isquemia y necrosis si el shock es severo y prolongado. Las arteriolas de resistencia precapilar responden con vasoconstricción al estímulo dado por las catecolaminas, angiotensina II y endotelina, disminuyendo el flujo sanguíneo a los órganos abdominales y la piel. Compensatoriamente, se produce la autorregulación intrínseca comentada anteriormente, destinada a mantener la perfusión tisular en niveles adecuados a través de una dilatación de las arteriolas de resistencia. Además, en los estados no sépticos se produce un aumento de la tasa de extracción de  $O_2$ , debido a la más rápida difusión del  $O_2$  y al reclutamiento de nuevos lechos capilares a través de la apertura de los esfínteres precapilares. Cuando la disminución en la presión de perfusión se acentúa y la hipotensión se mantiene, los mecanismos vasculares son ineficientes y la mayor hipoxia tisular determina un aumento del metabolismo anaerobio, una mayor producción de ácido láctico y la evolución hacia MODS. La mala perfusión y distribución del flujo observada en el shock séptico puede presentarse tempranamente o, más comúnmente, mientras

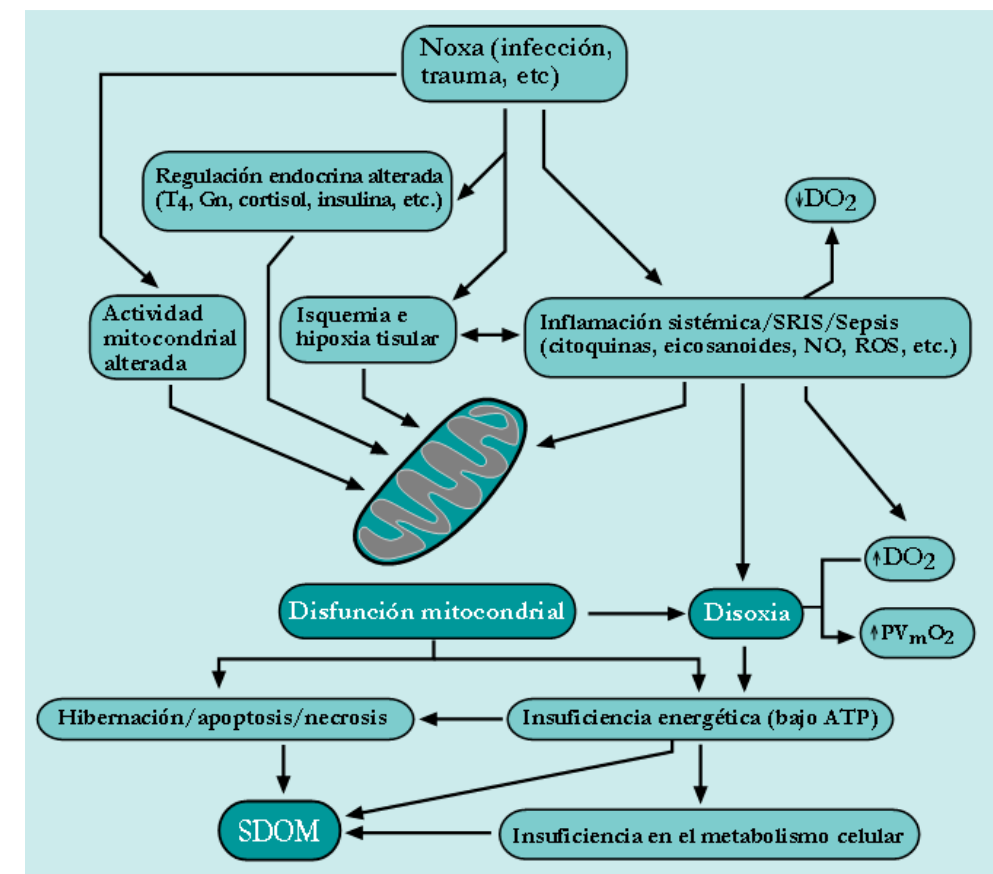
el cuadro progresa hacia la fase terminal. Sin embargo, la oxigenación esplácnica se encuentra alterada aun en la fase hiperdinámica del shock séptico, a pesar de un  $Q_T$  aumentado y un flujo hepato-esplácnico normal o aumentado gracias a la vasodilatación y al alto  $Q_T$ . Los mecanismos de este fenómeno paradójico no están del todo claros, aunque se piensa que el incrementado consumo de  $O_2$  ( $VO_2$ ) por sobre la oferta de  $O_2$  ( $DO_2$ ) se relaciona con el efecto de las citoquinas y los ROS. Se produce entonces un  $VO_2$  aumentado junto con una tasa de extracción de  $O_2$  ( $TEO_2$ ) disminuida, lo que aumenta la presión de  $O_2$  venoso mixto y disminuye la diferencia arteriovenosa de  $O_2$ . Es por ello que el shock séptico se ha considerado –en ocasiones– como un shock metabólico, explicado por la mala utilización mitocondrial de la  $DO_2$  tisular. Se sabe que la sepsis produce una alteración en el estado de oxidoreducción celular. Normalmente, cuando la  $DO_2$  aumenta, el estado redox se mueve hacia la oxidación y cuando la  $DO_2$  decae el estado redox se desplaza hacia la reducción. Sin embargo, durante la sepsis se produce un desacoplamiento entre el transporte de electrones mitocondrial y la  $DO_2$ . El transporte de electrones está inhibido por arriba de la citocromo c oxidasa y esto trae como consecuencia que el estado redox se mantiene oxidado en ausencia de  $O_2$  celular con la potencial producción de ROS. Las causas se asociarían con la gran producción de citoquinas, NO y ROS que estarían inhibiendo las enzimas mitocondriales, lo que desacopla la cadena respiratoria de la  $DO_2$ . También se describe una posible *down regulation* en la síntesis de proteínas mitocondriales. La sepsis se asocia con importantes alteraciones hormonales como mala conversión de tiroxina a triyodotironina, hipogonadismo, hipoadrenocorticismo transitorio, resistencia a la insulina y disminución en los niveles de leptina, todas las cuales pueden disminuir la síntesis mitocondrial y la función de las enzimas. Todas estas alteraciones mitocondriales y el mal estado de la microcirculación, son las causas de lo que se conoce como disoxia, es decir, un mal aprovechamiento tisular de una adecuada  $DO_2$ .<sup>34,35,36</sup>

Además, se evidencian alteraciones en las propiedades reológicas de la sangre. Reología se refiere al estudio de la deformación y flujo de la materia luego de la aplicación de un estrés mecánico. La sepsis altera las propiedades reológicas de los eritrocitos. Estos se tornan más rígidos y menos deformables lo que evita un adecuado pasaje a través de los capilares, disminuye la velocidad de los glóbulos rojos y contribuye a la mala oxigenación tisular. La mala deformación es producto de alteraciones en el manejo del calcio celular y en la polimeración de las proteínas del citoesqueleto del glóbulo rojo.

Además, se pierde la autorregulación del tono de los esfínteres precapilares mediadas por la liberación de ATP desde los eritrocitos. Fisiológicamente, los receptores para ATP (purinérgicos) promueven la vasodilatación mediada por la liberación de NO y  $PGI_2$  desde las células endoteliales. Desde las fases iniciales de la sepsis, la microtrombosis, los taponos de leucocitos y la alteración de la permeabilidad vascular generan una mala distribución del flujo, siendo incapaz de reclutarse nuevos lechos capilares dentro de un tejido. Esto genera que algunos tejidos sean hiperperfundidos innecesariamente, mientras que otras regiones sufren isquemia, a pesar de tener unos altos requerimientos de  $VO_2$ . Lo primero se conoce como flujo sanguíneo no nutriente. En adición, la acción de los diversos efectores descritos anteriormente alteran la arquitectura y el funcionamiento de la zona de intercambio a nivel capilar tisular. Las citoquinas, el edema intersticial, la hemoconcentración marcada y los cambios en la velocidad del flujo de la sangre afectan la función de intercambio de nutrientes y  $O_2$  a nivel capilar y constituyen una causa adicional de la baja  $TEO_2$  y de un aumento del metabolismo anaeróbico.<sup>37,38,39</sup>

La sepsis induce de forma temprana alteraciones en la función mitocondrial y en la microcirculación, agrupadas por algunos autores bajo el término de síndrome de distress mitocondrial y microcirculatorio (MMDS).

La Figura 11 trata de representar las causas del MMDS. Como se ha podido apreciar, estos fenómenos son una importante causa de hipoxia e isquemia tisular y son independientes de los parámetros macrohemodinámicos deseables durante el tratamiento de la sepsis como el  $Q_T$ , presión arterial, PVC, etc. Los pacientes en shock séptico tienen una dependencia patológica entre el  $VO_2$  y la  $DO_2$  y presentan una meseta más alta del  $VO_2$  como consecuencia del estado inflamatorio sistémico, del hipermetabolismo desarrollado, las alteraciones en el aprovechamiento del oxígeno a nivel mitocondrial (disoxia) y la mala distribución del flujo sanguíneo en los tejidos. Para una mayor explicación de este fenómeno remítase al capítulo "Estrategias para mejorar la oxigenación en el paciente crítico".



**Figura 11.** Evolución hacia la disfunción de múltiples órganos desde un punto de vista mitocondrial. Como se comenta en el capítulo, la infección, el trauma o el shock afectan la expresión y actividad de las enzimas mitocondriales, alteran el balance hormonal, inducen hipoxia tisular y sobreactivación de citoquinas, eicosanoides, óxido nítrico (NO), especies reactivas derivadas del oxígeno (ROS) o del nitrógeno (NOS), sistema de coagulación y del complemento, etc. Dentro de todos los mecanismos descritos, las alteraciones en la microcirculación parecen ser el motor que mueve la sepsis y la disfunción mitocondrial puede ser un factor determinante. La sepsis puede cursar con un estado hipodinámico compuesto por un gasto cardíaco disminuido o una disminución en el contenido de oxígeno arterial (disminuye la oferta de oxígeno a los tejidos o  $DO_2$ ). No obstante, como se ha comentado, es más frecuente la presencia de un  $DO_2$  aumentado debido al aumento en el gasto cardíaco. Por desgracia, la sepsis promueve un estado de temprana disoxia, es decir, se impide la correcta utilización tisular de oxígeno a pesar de una adecuada  $DO_2$ . Como consecuencia, se observa desacoplamiento en la cadena de electrones, sobreproducción de ROS, disminución en la producción de ATP, amplificación inflamatoria por la promoción de necrosis, aumento en el metabolismo anaerobio (acidosis láctica) y un aumento en la presión de oxígeno en la sangre venosa mezclada ( $PV_mO_2$ ).  $T_4$ : tiroxina, Gn: gonadotropinas.

**Referencias bibliográficas**

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the USA: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001; 29: 1303-1310.
2. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. J Am Med Assoc 1995; 273: 117-123.
3. Salvo I, De Cian W, Musicco M, et al. The Italian sepsis study: preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. Intensive Care Med 1995; 21: S244-249.
4. Otto CM. Sepsis in veterinary patients: what do we know and where can we go? J Vet Emerg Crit Care 2007; 17: 329-332.
5. Kenney EM, Rozanski EA, Rush JE, et al. Association between outcome and organ system dysfunction in dogs with sepsis: 114 cases (2003–2007). JAVMA 2010; 236: 83-87.
6. Matuschak GM. Multiple organ system failure: clinical expression, pathogenesis, and therapy. In: Hall JB, Schmidt GA, Wood LD (eds). Principles of Critical Care. 2nd Ed. NY, USA: McGraw-Hill; 1998: 221-248.



7. González JF, Montiel NA, Maass RL. First report on the diagnosis and treatment of encephalic and urinary paracoccidioidomycosis in a cat. *J Fel Med Surg* 2010 (12): 659-662.
8. ACCM/SCCM Consensus Conference. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-874.
9. Munford RS. Severe sepsis and septic shock. In: Longo et al. (eds). *Harrison's principles of internal medicine*. 18th Ed. N.Y. USA.; McGraw Hill; 2012: 2223-2232.
10. Levy M, Fink M, Marshall J, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 34 (4): 1250-1256.
11. Gerlacha H, Feb D. Sepsis in 2003: are we still in the middle of nowhere? *Curr Opin Anaesthesiol* 2004; 17:97-106.
12. Day TK, Bateman S. Shock syndromes. In: DiBartola SP (ed). *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*. 3th Ed. St Louis. USA.; Saunders-Elsevier; 2006: 540-564.
13. Vincent JL, Abraham E. The Last 100 Years of Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 256-263.
14. Purvis D, Kirby R. Systemic inflammatory response syndrome: septic shock. *The Veterinary Clinics of North America. Small Anim Pract* 1994; 24: 1225-1247.
15. Light RB. Septic shock. In: Hall JB, Schmidt GA, Wood LD (eds). *Principles of Critical Care*. 2nd Ed. NY. USA: McGraw-Hill; 1998: 733-746.
16. Mittleman E, Otto CM. Septic Shock. In: Silverstein DC, Hoppe K (eds). *Small Animal Critical Care Medicine*. St Louis. USA.; Saunders-Elsevier; 2009: 459-463.
17. Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 588-595.
18. Davies NW. Modulation of ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels in skeletal muscle by intracellular protons. *Nature* 1990; 343: 375-377.
19. Strohmenger H-U, Krismer A, Wenzel V. Vasopressin in shock states. *Curr Opin Anaesthesiol* 2003; 16: 159-164.
20. Holmes CL, Russell JA. Vasopressin. *Sem Resp Crit Care Med* 2004; 25: 705-711.
21. Umino T, Kusano E, Muto S, et al. AVP inhibits LPS- and IL-1beta-stimulated NO and cGMP via V1 receptor in cultured rat mesangial cells. *Am J Physiol* 1999; 276: F433-F441.
22. Cian BS, Meldrum DR, Dinarello CA, et al. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta synergistically depress human myocardial function. *Crit Care Med* 1999; 27: 1309-1318.
23. Court O, Kumar A, Parrillo JE, et al. Clinical review: Myocardial depression in sepsis and septic shock. *Crit Care* 2002; 6: 500-508.
24. Costello MF, Otto CM, Rubin LJ. The role of the necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and the sphingosine pathway in sepsis-induced myocardial dysfunction. *J Vet Emerg Crit Care* 2003; 13: 25-34.
25. Magder S. Interacciones cardiopulmonares en la sepsis. En: Dantzker DR y Scharf SM (eds). *Cuidados Intensivos Cardiopulmonares*. 3ra Ed. México D. F. México: Editorial McGraw-Hill Interamericana; 2000:457-471.
26. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharad SL, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984; 100: 483-490.
27. Payen D, Luengo C. Disfunción cardíaca en la sepsis. En: Castro J, et al (eds). *Sepsis y Falla Multiorgánica*. 3ra Ed. Santiago. Chile: Pub Técnicas Mediterráneo; 2011: 115-128.
28. Natanson C, Fink MP, Ballantyne HK, et al. Gram-negative bacteremia produces both severe systolic and diastolic cardiac dysfunction in a canine model that simulates human septic shock. *J Clin Invest* 1986; 78: 259-270 (abstract).
29. Rudloff E, Kirby R. Hypovolemic shock and resuscitation. *The Veterinary Clinics of North America. Small Anim Pract* 1994; 24: 1015-1039.
30. Guyton AC. *Textbook of Medical Physiology*. 8a Ed. Phil. USA: W.B.Saunders Co.; 1991: 234-244.
31. Prittie J. Optimal endpoints of resuscitation and early goal-directed therapy. *J Vet Emerg Crit Care* 2006; 16: 329-339.
32. Cain JG, Cohen JB, Kistler EB. Shock. In: Wilson WC, et al. (eds). *TRAUMA. Emergency Resuscitation Perioperative Anesthesia Surgical Management*. N.Y. USA. Informa Healthcare, Inc.; 2007: 313-335.
33. Hernandez G, Castro J, Bordones J. Conceptos sobre perfusión esplácica, barrera gastrointestinal y disfunción multiorgánica. En: Castro J, Hernández G (eds). *Sepsis y Falla Multiorgánica*. 2da Ed. Santiago. Chile: Pub Técnicas Mediterráneo; 1999: 158-168.
34. Spronk PE, Zandstra DF, Ince C. Bench-to-bedside review: Sepsis is a disease of the microcirculation. *Crit Care* 2004; 8: 462-468.
35. Protti A, Singer M. Bench-to-bedside review: Potential strategies to protect or reverse mitochondrial dysfunction in sepsis-induced organ failure. *Crit Care* 2006; 10:228 (doi:10.1186/cc5014).

36. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care* 2005; 9:S13-S19.
37. Jakob SM. Clinical review: splanchnic ischaemia. *Crit Care* 2002; 6: 306-312.
38. Haskins S, Aldrich J, Drellich S, Mellema M. *Emergency and Critical Patient Care*. University of California, Davis School of Veterinary Medicine, USA. 1998: 149.
39. Ellis CG, Jagger J, Sharpe M. The microcirculation as a functional system. *Crit Care* 2005; 9: S3-S8.