
Disfunción cardiovascular en sepsis

JUAN M. SENIOR

Se hace una revisión somera de algunos aspectos de la sepsis con énfasis en los cambios cardiovasculares que tienen lugar durante ella; se incluyen los siguientes: razones para el incremento de la frecuencia, terminología, criterios de diagnóstico, patogénesis, manifestaciones de la disfunción cardiovascular, terapia actual y perspectivas terapéuticas.

PALABRAS CLAVE
SEPSIS
SHOCK SÉPTICO

DISFUNCIÓN CARDIOVASCULAR

La sepsis es uno de los problemas más serios y frecuentes con los cuales se enfrenta el clínico. Su incidencia ha aumentado desde 1930 y es la causa más común de muerte en unidades de cuidados intensivos (UCI) (1) y la décima tercera causa de muerte en Estados Unidos (2).

Se estima una incidencia anual de 400.000 casos de sepsis y 200.000 de *shock* séptico que producen más de 100.000 muertes por año (1). La mortalidad varía entre 20-80% y es notablemente mayor en los pacientes sépticos que llegan al *shock* (40% de ellos lo desarrollan) y puede alcanzar el 90% como resultado de complicaciones y falla multisistémica (3).

Las razones para el aumento de la incidencia incluyen: la edad extrema, la utilización de antibióti-

cos de amplio espectro, el tratamiento con inmunosupresores y la radioterapia, los procedimientos invasivos y la presencia de enfermedades concomitantes (1,4).

La terminología es imprecisa en las definiciones de sepsis lo que causa considerable confusión cuando se la usa en investigaciones clínicas comparativas, por lo cual el Colegio Americano de Tórax y la Sociedad de Cuidado Crítico han propuesto una nomenclatura específica que denota las varias fases del proceso séptico (Tabla N° 1) (5).

TABLA N° 1

CLASIFICACIÓN DE LA SEPSIS*

1. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

Es la respuesta a una variedad de insultos severos como trauma, quemaduras, pancreatitis, entre otros.

2. Sepsis

Cuando dicha respuesta inflamatoria es desencadenada por un proceso infeccioso.

3. Infección

Caracterizada por la respuesta inflamatoria a la presencia de microorganismos o a la invasión de un tejido normalmente estéril.

DOCTOR JUAN MANUEL SENIOR, Docente Especial, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

4. Bacteremia

Presencia de bacterias viables en la sangre.

5. Sepsis severa

Sepsis asociada a disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión.

6. Shock séptico

Sepsis severa asociada a hipotensión, que persiste a pesar de adecuado reemplazo de volumen y se asocia a anomalías en la perfusión o a disfunción orgánica.

* No debe usarse el término septicemia.

Los criterios para el diagnóstico de sepsis se detallan en la tabla N° 2 (5).

TABLA N° 2

CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE SEPSIS*

Temperatura: mayor de 38°C o menor de 36°C

Frecuencia cardíaca: mayor de 90 latidos por minuto

Frecuencia respiratoria: mayor de 20 respiraciones por minuto

Presión arterial de CO²: menor de 32 mm de Hg

Leucocitos: más de 12.000 o menos de 4.000 por mm³

Bandas: más de 10%

* Se requieren 2 ó más criterios

El mecanismo patogénico es muy complejo debido a que probablemente no se han descubierto muchos de los mediadores de la sepsis, a que dichos mediadores pueden tener efecto protector o deletéreo según la situación en que se presenten y, por último, a que interactúan algunas veces en forma sinérgica y en otras antagónica (6); sin embargo, el evento iniciador en la cascada séptica es la liberación al torrente sanguíneo de endotoxina o una sustancia comparable a ella. Una vez en circulación promueve la liberación de factor de necrosis tumoral alfa (FNT α), interleuquinas 1 (IL1), 6 (IL6) y 8 (IL8) y factor activador plaquetario (FAP).

También se activan el sistema de coagulación y el complemento; el ácido araquidónico se metaboliza a leucotrienos, tromboxano A2 y prostaglandina I2. Hay liberación de IL2 por células T, interferón gama,

factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos y, por último, activación de neutrófilos y plaquetas. Se liberan factor relajante derivado del endotelio y endotelina 1 (5). Todas estas sustancias ejercen profundos efectos depresores del miocardio, vasodilatación periférica y disfunción orgánica severa lo que en último término lleva a la muerte.

CLASIFICACIÓN

Tradicionalmente el *shock* séptico es el prototipo del *shock* distributivo, con una severa disminución en la resistencia vascular sistémica, mala distribución del flujo sanguíneo y gasto cardíaco inicialmente normal o elevado en más del 80% de los pacientes después del reemplazo agresivo del líquido (7).

Disfunción cardiovascular

El patrón característico del *shock* séptico humano incluye una disminución inicial en la fracción de eyección que ocurre durante las primeras veinticuatro horas, asociada con aumento en los índices de volumen sistólico y diastólico. Lo interesante es que este patrón, característico de los pacientes que sobreviven, es reversible (8).

Diversos estudios acerca de las variables hemodinámicas en sepsis, han intentado identificar factores de valor pronóstico: El índice cardíaco está elevado inicialmente en todos los pacientes; a las veinticuatro horas regresa a un rango normal en los que sobreviven pero persiste elevado a través del seguimiento en los que mueren (9). La resistencia vascular sistémica se normaliza a las 24 horas en los sobrevivientes (9).

La medida de algunas variables cardiovasculares tiene valor pronóstico durante los estadios tempranos del *shock* séptico. En un grupo de 48 pacientes se demostró que una frecuencia cardíaca inicial menor de 106 latidos por minuto, una frecuencia menor de 95 latidos por minuto y un índice de resistencia vascular sistémica mayor de 1.929 Din \times cm⁻⁵ x m² de superficie corporal (SC) a las 24 horas, y una disminución de la frecuencia cardíaca mayor de 18 latidos por minuto o del índice cardíaco mayor de 0.5 litro/minuto/m² de SC entre el valor inicial y el registrado a las 24 horas son de buen pronóstico (9).

En un estudio, en el cual se analizaron 33 pacientes sobrevivientes y 21 fallecidos se encontró que los

primeros tenían una fracción de eyección inicialmente deprimida (cerca de 40%) y un índice de volumen de fin de diástole mayor (122 ml/m² de SC) comparados con un grupo control y con los fallecidos, que presentaron fracción de eyección alrededor de 53% e índices de volumen de fin de diástole de 90 ml/m² de SC. Estas anomalías persisten 2 a 5 días y regresan a lo normal en la primera a segunda semana después del inicio del *shock* séptico (1).

Estas variables son similares en ambos ventrículos: Fracción de eyección baja con índice de volumen de fin de diástole elevado que regresan en los sobrevivientes. De lo anterior se puede concluir que el fenómeno de depresión miocárdica es biventricular (10).

La respuesta a la infusión de volumen también es anormal en pacientes con *shock* séptico. Si se confrontan tres grupos: control, sépticos sin hipotensión y pacientes en *shock* séptico se observa que estos últimos tienen el ventrículo dilatado y una marcada disminución en la respuesta cardiovascular a la administración de volumen, con sólo incrementos menores en los índices de volumen de fin de diástole y de trabajo sistólico del ventrículo izquierdo. Los pacientes sépticos sin hipotensión demuestran respuestas intermedias (11).

Todo lo anterior demuestra que la dilatación ventricular izquierda ayuda a mantener el volumen sistólico y el gasto cardíaco por el mecanismo de Frank-Starling y que estos cambios cardiovasculares son la respuesta compensatoria adecuada a la depresión inducida por la sepsis en el desempeño ventricular sistólico.

Se han propuesto dos hipótesis para explicar la depresión miocárdica: Hipoperfusión coronaria y presencia de una sustancia depresora miocárdica.

Hipoperfusión coronaria

Los argumentos para este mecanismo se basan en estudios en animales con modelos hemodinámicos muy diferentes de la sepsis humana. Midiendo la circulación coronaria durante el *shock* séptico humano por medio de técnicas de termodilución, se encontró que el flujo coronario es igual o mayor en este grupo de pacientes en relación con un grupo control y que no hay ninguna diferencia en la extracción de lactato lo que excluye la isquemia como causa de depresión miocárdica (12,13).

Sustancia Depresora Miocárdica

En 1985 se implementó un método para medir la actividad de la Sustancia Depresora Miocárdica (SDM), utilizando miocitos de rata en cultivo tisular. Éstos se adhieren a la caja de Petri y después de varios días de crecimiento exhiben de 30 a 100 contracciones espontáneas por minuto. Usando la técnica de videodensitometría es posible evaluar la extensión y velocidad de acortamiento durante la contracción (14).

Cuando se exponen los miocitos a suero de pacientes en la fase aguda del *shock* séptico la contracción se encuentra significativamente deprimida y se correlaciona con la fracción de eyección *in vivo*. Tal depresión no ocurre en presencia de suero de controles sanos, de pacientes críticamente enfermos ni de los que tienen enfermedad cardíaca estructural (14).

Relly y colaboradores midieron, en 34 pacientes con *shock* séptico, la actividad de la SDM. La consideraron positiva si la contractilidad disminuía más del 20%; tal fue el hallazgo en el 43% de los pacientes y se correlacionó con disminución en la fracción de eyección, aumento de la presión en cuña pulmonar, aumento en el índice de volumen de fin de diástole, mayores niveles de ácido láctico y mayor mortalidad (15).

Se desconocen la naturaleza química y estructural de la SDM pero se han dilucidado algunas de sus características: Efecto dosis-dependiente, hidrosoluble, difunde a través de membranas de diálisis y tiene un peso molecular entre 10.000-30.000 Daltons (16).

Las endotoxinas son lipopolisacáridos de la membrana de las bacterias gramnegativas. Funcionalmente puede dividirse en tres partes: Polisacárido O, región central y lípido A; este último es el responsable de los efectos tóxicos. Su administración en humanos activa la respuesta aguda y reproduce muchas de las características de la infección. Produce un aumento en el índice y la frecuencia cardíacos, disminuye la resistencia vascular y produce un aumento en el volumen de fin de diástole y de fin de sístole del ventrículo izquierdo. Los cambios cardiovasculares que siguen a la administración de endotoxina a seres humanos normales fueron cuantitativamente similares a los observados en el *shock* séptico: Un estado hiperdinámico con depresión miocárdica y dilatación ventricular, pero sin causar disminución en la contracción *in vitro* (17).

Algunas interleuquinas producen las mismas alteraciones hemodinámicas pero carecen de actividad depresora (1).

El FNT α es una citoquina liberada en respuesta a la endotoxina y parece mediar una variedad de procesos fisiológicos. Provoca cambios hemodinámicos similares y, a diferencia de las otras citoquinas, posee actividad depresora *in vitro*. Su acción parece ser calcio-dependiente (18).

Efectos vasculares

Entre las características del *shock* séptico se encuentran la baja resistencia vascular y la disminución en la utilización periférica de oxígeno.

Baja resistencia vascular

Algunos lechos vasculares están dilatados y otros contraídos, produciendo mala distribución del flujo sanguíneo; en este proceso se han implicado como causantes: Liberación de radicales superóxido por los neutrófilos, factor C5A, prostaglandinas y leucotrienos, FNT α y factor relajante derivado del endotelio u óxido nítrico (ON) (19,20).

El ON se metaboliza a partir de la L-arginina por la enzima ON sintetasa produciendo ON más citrulina. El ON activa la guanilato-ciclasa la cual aumenta el GMPc y por este mecanismo causa vasodilatación. Su inhibición con N-monometil-L-Arginina, azul de metileno o dietildithio-carbamato reversa la hipotensión en la sepsis (21-23).

Implicaciones terapéuticas

Una vez establecido el diagnóstico debe trasladarse el paciente a una UCI y ser manejado por un grupo interdisciplinario (24). Hay que erradicar el foco infeccioso con la utilización temprana de antibióticos de amplio espectro y drenaje quirúrgico, si está indicado (25).

La administración agresiva de líquidos para mantener una presión en cuña de la pulmonar entre 12-18 mm Hg es una medida terapéutica importante. Si el paciente sigue hipotenso a pesar de un reemplazo adecuado de volumen se inicia un inotrópico tipo dopamina, de 2-20 mcg/kg/min, para mantener la presión arterial media por encima de 60 mm Hg. Si para lograr este objetivo se deben utilizar dosis de

dopamina mayores de 15 mcg/kg/min, se recurre a otro vasopresor como la norepinefrina. Se inicia a dosis de 0.5 mcg/kg/min y se continúa según la respuesta; se asocia a dosis bajas de dopamina (1-4 mcg/kg/min) (1).

Aunque controvertida, la terapia con anticuerpos monoclonales anti-endotoxina ha demostrado que disminuye la mortalidad (25-27); por tal motivo, la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América los recomienda en pacientes con evidencia o sospecha de sepsis por gramnegativos, que tengan evidencia de disfunción orgánica y no hayan respondido a la administración de volumen; se los asocia a antibióticos adecuados y se atiende el paciente en UCI; no debe haber historia de alergia a la droga o a similares (28).

Se han desarrollado otros inhibidores de los mediadores, por ejemplo: anticuerpos anti-factor de necrosis tumoral y antagonistas del receptor de la interleuquina 1; los resultados se deben considerar preliminares y no suficientes para dar recomendaciones sobre su uso (18).

La mejor comprensión de los complejos mecanismos patogénicos y su interrupción en múltiples niveles de la cascada séptica, posiblemente permita un enfoque terapéutico más adecuado y en último término, reducir la mortalidad en el *shock* séptico (29).

SUMMARY

CARDIOVASCULAR DISFUNCTION DURING SEPSIS

A review is presented on some aspects of sepsis, with emphasis on cardiovascular alterations; the following subjects are included: reasons for increasing frequency of sepsis, up to date terminology, diagnostic criteria, pathogenesis, manifestations of cardiovascular disfunction, present day therapy and therapeutic perspectives.

BIBLIOGRAFÍA

1. PARRILLO J E. Septic shock in humans. *Ann Intern Med* 1990; 113: 227-242.
2. Increase in national hospital discharge survey rates for septicemia. United States. 1979-1987. *MMWR* 1990; 39: 31-34.

3. BONE RC. Gram-negative sepsis: A dilemma of modern medicine. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6: 57-68.
4. PARKER MM, PARRILLO JE. Septic shock. Hemodynamics and pathogenesis. *JAMA* 1983; 250: 3.324-3.327.
5. BONE RC, BACK RA, CERRA FB, et al. ACCP/SCCM consensus conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1.644-1.655.
6. BONE RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 457-469.
7. SNELL J, PARRILLO JE. Cardiovascular dysfunction in septic shock. *Chest* 1991; 99: 1.000-1.009.
8. PARKER MM, SHELHAMER JH, BACHARACH SL, GREEN MV, NATANSON C, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984; 100: 483-490.
9. PARKER MM, SHELHAMER JH, NATANSON C, et al. Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock. *Crit Care Med* 1987; 15: 923-929.
10. PARKER MM, McCARTHY KE, OGNIBENE FP, PARRILLO JE. Right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes, characterize the cardiac depression of septic shock in humans. *Chest* 1990; 97: 126-131.
11. OGNIBENE FP, PARKER MM, NATANSON C, et al. Depressed left ventricular performance: Response to volume infusion in patients with sepsis and septic shock. *Chest* 1988; 93: 903-910.
12. CUNNION RE, SHACER GI, PARKER M, et al. The coronary circulation in human septic shock. *Circulation* 1986; 73: 637-644.
13. DHAINAUT JF, HUYGHEBAERT MF, MONSALLIER JF, et al. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism of lactate, free fatty acids, glucose and ketones in patients with septic shock. *Circulation* 1987; 75: 533-541.
14. PARRILLO JE, BURCH C, SHELHAMER JH, et al. A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock. *J Clin Invest* 1985; 76: 1.539-1.553.
15. RELLY JM, CUNNION RE, BURCH-WITMAN C, PARKER MM, SHELHAMER JH, et al. A circulating myocardial depressant substance is associated with cardiac dysfunction and peripheral hypoperfusion in patients with septic shock. *Chest* 1989; 95: 1.072-1.080.
16. DANNER RL, ELIN RJ, HUSSEINI JM, et al. Endotoxemia in human septic shock. *Chest* 1991; 99: 164-175.
17. PARRILLO JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. *New Engl J Med* 1993; 328: 1.471-1.477.
18. SCHUMACKER P. Peripheral vascular responses in septic shock. *Chest* 1991; 99: 1.057-1.058.
19. HOLLENBERG J, CUNNION RE, PARRILLO JE. The effect of tumor necrosis factor on vascular smooth muscle. *Chest* 1991; 100: 1.133-1.137.
20. NAVA E, PALMER R, MONCADA J. Inhibition of nitric oxid synthesis in septic shock: How much is beneficial? *Lancet* 1991; 338: 1.555-1.557.
21. SCHNEIDER F, HASSELMAN M, TOCLET M, et al. Methylene blue increases systemic vascular resistance in human septic shock. *Int Care Med* 1992; 18: 309-311.
22. BRUNER C, SHENEP J, STOKES C, et al. Reversal of dopamine refractory septic shock by diethyldithio carbamate, an inhibitor of endothelium derived relaxing factor. *J Infect Dis* 1993; 167: 141-147.
23. REYNOLDS N, HAUPT M, THILL M, CARLSON R. Impact of critical care physician staffing on patients with septic shock in a university hospital medical intensive care unit. *JAMA* 1988; 260: 3.446-3.450.
24. KREGER B, CRAVEN E, McCABE W. Gram negative bacteremia. Reevaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am J Med* 1980; 68: 344-355.
25. GREENMAN R, SCHEIN R, MARTIN MA, WENZEL RP, McINTYRE NR, et al. A controlled clinical trial of E5 murine monoclonal IgM antibody to endotoxin in the treatment of gram negative sepsis. *JAMA* 1991; 266: 1.097-1.102.
26. ZIEGLER EJ, FISHER CJ, SPRUNG CL, et al. Treatment of gram negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. *New Engl J Med* 1991; 324: 429-236.
27. WENZEL RP, ANDRIOLE V, BARTLETT JG, BATT MD, BULLOCK WE, et al. Antiendotoxin monoclonal antibodies for gram negative sepsis: Guidelines for the IDSA. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 973-976.
28. CROS AS, OPAL SM, PALARDY JE, et al. The efficacy of combination immunotherapy in experimental *Pseudomonas* sepsis. *J Infect Dis* 1993; 167: 112-118.

