

**Aminas en el shock séptico. Artículo de revisión.
Amines in septic shock. Review paper.**

Liety García Beracierta (1), Lourdes Agramonte Clark (2), Tomás Giraldo Prado López (3).

Resumen

Se realizó una revisión actualizada sobre el uso de las aminas en el shock séptico. Donde la dopamina y norepinefrina resultaron las drogas de elección para incrementar la presión arterial. La dobutamina es la droga que mayor beneficio produce sobre la circulación esplácnica. El uso de dobutamina es más cuestionado como droga de segunda opción y sustituto de la dopamina en la perfusión esplácnica, que el uso de la norepinefrina, aunque en este tópico todo está sujeto a debates, la norepinefrina ha ganado más aceptación que la dobutamina. La epinefrina se reserva para aquellos pacientes en los cuales fracasa este tratamiento inicial.

Palabras clave: AMINAS/ tratamiento.

1. Especialista de Primer Grado en Anestesiología y Reanimación.
2. Especialista de Primer Grado en Anestesiología y Reanimación
3. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Profesor Instructor. Verticalizado en cuidados intensivos

INTRODUCCIÓN

El shock se define como el desbalance entre las demandas y el aporte y tisular de oxígeno, del cual resulta; una deficiente perfusión tisular, con disminución del aporte de oxígeno y otros nutrientes a los tejidos. De este desbalance resulta disfunción celular y orgánica.

En el shock hipovolémico, cardiogénico u obstructivo, el desbalance entre aporte y demanda se produce por una disminución del gasto cardiaco, con la consecuente producción del metabolismo celular anaerobio. El shock séptico, sin embargo, resulta de alteraciones distributivas, de forma tal que la alteración en la perfusión tisular es el resultado de un control anormal de la microvasculatura con una distribución anormal del gasto aumentado. Algunas alteraciones en la sepsis también resultan de la respuesta inflamatoria sistémica, que implica numerosos mediadores, fundamentalmente óxido nítrico (1, 2,3).

DESARROLLO

El shock séptico es pues una entidad que cursa con fenomenología diferente a los demás tipos de shock.

1. El disturbio primario está a nivel de la microcirculación.
2. Cursa con activación del complemento.
3. Se asocia a alteraciones de la coagulación.
4. Se presenta con modalidad hemodinámica diferente y la respuesta endocrinometabólica es distinta.

RESPUESTA HEMODINAMICA

La respuesta sistémica a la infección comienza con la activación del sistema de defensa del huésped, especialmente leucocitos, monocitos y células endoteliales, que juegan un papel central en la amplificación de la cascada inflamatoria. Esta se inicia con la liberación de mediadores solubles, fundamentalmente citoquinas como la interleukina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF-alfa), que activan a su vez el sistema del complemento, la vía intrínseca y extrínseca de la coagulación y la fibrinólisis entre otros. Todos ellos en mayor o menor medida participan en la patogenia de la sepsis, aunque sus interacciones y el papel exacto que desempeñan siguen siendo desconocidos.

El fallo circulatorio del shock séptico tiene un perfil hiperdinámico que se evidencia tras la corrección de la hipovolemia que existe habitualmente y se caracteriza por un GC elevado con disminución de las RVS. Su origen es una vasodilatación marcada en el ámbito de la macro y la microcirculación.

La vasodilatación del lecho arterial tiene un papel central en el fallo circulatorio del shock séptico y es responsable del descenso de las RVS y de la PAM. Otros factores que contribuyen a la hipotensión son la disminución del retorno venoso por venodilatación e hipovolemia, ésta última, secundaria al aumento de la permeabilidad de la barrera endotelial. Esta vasodilatación que no responde a fármacos vasoconstrictores es por sí misma, la causa del fallecimiento de un subgrupo de pacientes con shock séptico. Por otra parte, en el shock séptico existe una depresión de la función contráctil del miocardio. La determinación de la fracción de eyección ha puesto de manifiesto que la función ventricular está deprimida en todos los casos. Además, la ventriculografía isotópica ha demostrado que el VTDVI está aumentado en los pacientes que sobreviven, mientras que es normal en los que fallecen. Se piensa que la dilatación ventricular sería un mecanismo compensador para mantener un volumen de eyección adecuado. Sin embargo, a pesar de que la función ventricular está alterada desde las fases iniciales de la enfermedad, la mayoría de los pacientes con shock séptico mantienen un índice cardiaco normal o elevado, hasta fases avanzadas. La depresión de la función miocárdica se ve compensada por la reducción tan marcada de la postcarga y por la taquicardia habitualmente presente (4, 5, 6,7).

La depresión miocárdica, resulta un hallazgo común: Numerosos estudios han demostrado que la contractilidad cardiovascular se encuentra alterada a pesar de un gasto cardiaco normal o aumentado. La disfunción del miocardio en la sepsis se caracteriza por: dilatación ventricular, disminución de la fracción de eyección, una adecuada contractilidad en respuesta a la sobrecarga de volumen. Después de la administración de endotoxinas, Suffredini y colaboradores demostraron que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, se encontraba disminuida a pesar de un aumento relativo del gasto cardiaco. La depresión del miocardio se observa siempre en los pacientes sépticos, pero su severidad resulta variable, y está en relación con el pronóstico, su mecanismo es complejo, y el flujo sanguíneo coronario es usualmente normal, y no existe aumento de la concentración de ácido láctico a través del lecho vascular coronario, lo cual descarta la isquemia del miocardio como posible mecanismo patogénico. Esta depresión miocárdica está en relación con la producción y liberación de mediadores en el curso de la sepsis (óxido nítrico, citoquinas, factor de activador plaquetario, etc.), pero el exacto mecanismo implicado, no se encuentra bien establecido. Las alteraciones del miocardio regresan por completo con la resolución de la sepsis (8, 9, 10,11).

La insuficiencia circulatoria que se produce en el shock séptico es consecuencia también del fallo de la microcirculación. En éste concurren al menos tres mecanismos:

1. Vasodilatación.
2. Microembolización.
3. Lesión endotelial.

La pérdida del tono vascular impide la autorregulación del flujo sanguíneo a nivel tisular y la adecuada distribución del mismo en los diferentes órganos y tejidos. Además, la lesión de las células endoteliales produce un aumento de la permeabilidad capilar y la salida de proteínas al espacio intersticial, por lo que se altera el gradiente oncótico-tisular favoreciendo la formación de edema. Este último aumenta la distancia entre los hematíes y las células y limita la difusión del O₂. La lesión de la célula endotelial da lugar a la formación de depósitos de fibrina y microtrombos y favorece el desarrollo de agregados de leucocitos intracapilares. Estas alteraciones de la microcirculación dan lugar a la aparición dentro de un mismo tejido de zonas hiperperfundidas con otras hipoperfundidas en las que se produce hipoxia celular y acidosis láctica (9, 12, 13, 14,15).

Papel del ON en el curso de la sepsis

En 1987 el óxido nítrico (ON) fue identificado como el factor relajante endotelial y posteriormente se ha demostrado su papel en todas aquellas enfermedades en cuya patogénesis intervienen la vasodilatación y/o la vasoconstricción. En la actualidad existe evidencia de que la producción de ON está muy incrementada en el shock séptico, habiéndose encontrado que la concentración sanguínea de nitritos y nitratos (metabolitos del ON) se encuentra muy elevada. Además, se ha demostrado que

existe una relación inversa entre los niveles sanguíneos de estos metabolitos y las resistencias vasculares sistémicas. Estos hallazgos han llevado a la conclusión de que el ON es el principal responsable de la vasodilatación que se produce en el shock séptico. También se ha comprobado que el aumento de la concentración de ON en el músculo liso vascular es la causa de la hiporreactividad (vasoplejia) a las catecolaminas tanto endógenas como exógenas.

La vasodilatación periférica es un hallazgo típico de la sepsis, junto con una marcada disfunción endotelial, responsable de la resistencia a la acción de los vasopresores. Niveles muy aumentados de óxido nítrico ON, como resultado de la inducción del óxido nítrico sintetasa NOS, se asocian de forma clara con la vasodilatación (16,17).

Mecanismo fisiopatogénico (CID y SRIS)

El sistema de formación de fibrina observado en el CID, es el resultado del aumento en la generación de trombina, con la supresión simultánea de los mecanismos anticoagulantes fisiológicos, y un retraso en la remoción de la fibrina debido al funcionamiento deficiente del sistema fibrinolítico. Todos estos mecanismos son dirigidos por citoquinas proinflamatorias, en independencia del desorden de base (ver anexo 3). La generación de trombina regida por la vía dependiente de factores tisulares de la coagulación. El factor tisular se expresa por la actividad de las células mononucleares o por la actividad del endotelio. El aumento en la generación por los mecanismos de anticoagulación fisiológicos. Verdaderamente, los tres sistemas anticoagulantes más importantes:

1. Antitrombina III.
2. Sistema de proteína C y S.
3. Inhibidor del factor tisular.

no funcionan de forma adecuada en la CID. Además, del aumento en la formación de fibrina, existe una remoción inadecuada de la misma, debido a la supresión de la actividad fibrinolítica. Niveles elevados del principal inhibidor de la fibrinólisis; inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1, producen una caída en la actividad fibrinolítica que posteriormente induce la presencia de fibrina en la microcirculación. Las endotoxinas y citocinas inducen la actividad del ON y aumentan su producción, contribuyendo a la hipotensión, diátesis hemorrágica e inhibición plaquetaria durante la sepsis. La disminución de la actividad contráctil del miocardio puede ser explicada en parte por el ON. El FNT y la IL1 inducen en el endotelio, la producción de una nueva enzima, cuya disponibilidad depende del sustrato L Arginina. El ON procedente de la enzima reductora produce pérdida del tono vascular y de la reactividad vascular a los agentes vasoconstrictores, disminuye la actividad miocárdica y posee propiedades citotóxicas, disminuye la actividad mitocondrial, interviene en la producción de radicales libres y lesiona el DNA (18,19).

Importancia de la circulación hepato-esplácnica en la falla multisistémica inducida por sepsis:

La hipoperfusión esplácnica secundaria a la reducción global y regional del flujo sanguíneo, conduce a una pérdida de la barrera intestinal normal, lo cual permite la traslocación de las bacterias o sus productos a través del epitelio intestinal hacia la circulación portal. Estos productos pueden entonces activar, incrementar y perpetuar la liberación de los mediadores inflamatorios relacionados con la sepsis iniciando y amplificando la disfunción multiorgánica. El interés se focaliza sobre el intestino, porque debido a su anatomía y fisiología, resulta particularmente vulnerable a las alteraciones regionales del flujo sanguíneo debido a:

1. Durante el estado de shock el flujo de sangre hacia el intestino, resulta reducido en proporción, para proveer un incremento del flujo sanguíneo hacia órganos vitales como corazón y cerebro.
2. En condiciones normales la mayor parte del flujo se distribuye de forma uniforme a través de todas las capas de la mucosa. En el shock séptica, aunque ocurre un aumento promedio del flujo sanguíneo hepatocelular, existe una redistribución del flujo desde la mucosa hacia la serosa y muscularis, del cual resulta una disminución en la liberación de oxígeno DO₂ en la mucosa intestinal.
3. El metabolismo hepático, durante los estados sépticos, aumenta de forma desproporcionada al flujo produciéndose una disminución de la saturación venosa de oxígeno hepático.
4. La sepsis se asocia con una disminución del diámetro de las arteriolas de las vellosidades, y agregación de leucocitos y plaquetas, lo cual produce un flujo sanguíneo heterogéneo (7, 15, 19,21).

Métodos de monitoreo de la perfusión tisular regional:

Hasta fecha muy reciente sólo se ha dispuesto de índices de perfusión tisular global factibles de ser aplicados en el marco clínico. Las mediciones globales como el gasto cardiaco, la saturación de oxígeno de la mezcla venosa, y aún los niveles de lactato en sangre, no ofrecen datos exactos de donde y en que magnitud la perfusión tisular regional está afectada.

El monitoreo de la perfusión tisular regional presenta muchas dificultades teóricas y técnicas.

1. pH gástrico intramucoso pHi: El entusiasmo inicial por esta técnica relativamente no invasiva, ha disminuido después que Gomersall demostró en estudios controlados a doble ciega, que el monitoreo del pH gástrico no ofrece ventajas como guía para evaluar el tratamiento de pacientes en shock. Una de las razones para esta discrepancia, resulta que la disminución del pH gástrico suele reflejar isquemia de la mucosa gástrica con o sin reducción del flujo sanguíneo hepatoesplácnico. El pH gástrico bajo, también refleja alteraciones del metabolismo celular relacionadas con un metabolismo de la oxigenación celular alterado, y un aumento del flujo sanguíneo hepatoesplácnico, puede por tanto no normalizar el pH Brecha de pCO₂ mucosa gástrica/arteria. (gastric mucosal/arterial pCO₂ gap): se ha demostrado que, en pacientes sépticos estables, el pCO₂ gap no se correlaciona con los índices globales de oxigenación del intestino.

2. Aclaramiento de verde indocianina ICG: el monitoreo del flujo sanguíneo hepático ha sido realizado mediante el aclaramiento de este colorante, se asume que la ICG se aclara únicamente en el hígado, y por tanto el flujo sanguíneo hepático resulta igual al aclaramiento sistémico del colorante. Para su aplicación se necesita de un catéter suprahepático, lo cual limita su uso.

3. Resonancia magnética perfusio-sencitiva.

4. Resonancia magnética espectrofotométrica y funcional.

5. Imágenes de espectro polarización octogonal. En resumen, la dobutamina incrementa la perfusión de la mucosa gástrica pero no altera el aclaramiento del hepatocito, en pacientes en shock séptico. Esta ausencia de beneficios de la Dobutamina sobre el hepatocito, puede estar en relación con las profundas alteraciones en el metabolismo hepatocelular, durante el shock séptico (6,16,22).

6. ¿Por qué aminas presoras?

El shock séptico es un síndrome

clínico complejo caracterizado por profundas alteraciones cardiovasculares, asociándose a disfunción de múltiples órganos. La justificación para el uso de aminas presoras en el shock séptico, se debe a que, al producir un aumento mínimo de la presión sanguínea, la perfusión de los diferentes órganos mejora, permitiendo una mejor oxigenación tisular. Las posibilidades de las diferentes aminas, están siendo sometidas a considerables debates.

1. ¿Cuál debe ser el principal objetivo, la elevación de la presión arterial, del flujo sanguíneo regional o la elevación del gasto cardiaco?

2. ¿Cuáles son las dificultades para el estudio de la acción de las diferentes aminas sobre la circulación hepatoesplácnica y el pH de la mucosa gástrica?

3. ¿Cuál es el mejor agente vasopresor/inotropo?

4. ¿Cuáles técnicas de monitoreo deben de ser utilizadas para evaluar la efectividad de los diferentes agentes sobre la perfusión regional?

Una pregunta clave resulta, ¿Cuál es el principal determinante de la perfusión tisular, la presión sanguínea o el flujo?

La presión y el flujo, están estrechamente relacionadas, con la resistencia arterial. Por tanto, se sugiere que la corrección de uno de estos parámetros, se acompaña de forma automática de una mejoría en el otro. Aunque el flujo sanguíneo es el principal determinante de la perfusión tisular, el mantenimiento de la presión arterial, resulta esencial para preservar el flujo sanguíneo hacia ciertos órganos. El flujo sanguíneo coronario, el flujo sanguíneo cerebral y el flujo glomerular, pueden mantenerse solamente si se sostiene una adecuada presión arterial. Por el contrario, el flujo sanguíneo mesentérico, y el flujo sanguíneo muscular, aún con niveles muy bajos de presión arterial (7, 17, 19,23).

Sepsis del adulto.

Resucitación inmediata.

Respiración y vía aérea.

Algunos pacientes adultos, particularmente aquellos con neumonía, insuficiencia cardiaca congestiva o distress respiratorio incipiente, requieren de intubación inmediata para el tratamiento de la hipoxemia y la acidosis. En comparación con los niños, los adultos poseen una mejor reserva pulmonar, y como regla se descompensa con menor rapidez, y presentan menos emergencia respiratoria súbita. Frecuentemente, un adulto séptico que presenta disnea y taquipnea, mantiene una oxigenación normal, e intenta compensar la acidosis metabólica con la hiperventilación. En tales pacientes la insuficiencia respiratoria desaparece junto con el restablecimiento de la insuficiencia circulatoria y la corrección del disturbio metabólico (17,23).

Resucitación con volumen: Los cristaloides, coloides y hemoderivados intravenosos representan los principales agentes para la reanimación volumétrica en el adulto al igual que en el niño. Un enfoque tradicional, consiste en administrar rápidamente grandes cantidades de fluido e ir valorando la respuesta al tratamiento mediante el monitoreo de la frecuencia cardiaca, tensión arterial, diuresis, estatus mental y resolución de la vasoconstricción periférica. En pacientes que responden satisfactoriamente a la administración de fluidos, y no desarrollan edema pulmonar, no es necesario utilizar agentes vasoactivos, o realzar monitoreo hemodinámico invasivo. El uso de agentes vasopresores y el monitoreo invasivo sólo está indicado ante el fracaso inicial de la reanimación enérgica con volumen.

Generalizando, la cantidad necesaria de fluidos intravenosos en la reanimación es igual a la necesaria para restablecer un gasto cardiaco óptimo sin inducir edema pulmonar. En un corazón normal, la relación de Frank Starling alcanza un gasto cardiaco máximo con una presión pulmonar en cuña de 15 mm Hg. Existen dos excepciones. Primero: en algunas situaciones se alcanza un gasto cardiaco máximo adecuado con presiones pulmonares en cuña PWP de 8 a 10 mm Hg, en tales casos no es racional mantener la presión pulmonar en el nivel ideal de 15 mm Hg (la fluidoterapia debe de ser individualizada). En segundo lugar: los pacientes con sepsis generalizadas generalmente disfunción cardiaca, con alteración del volumen de ambos ventrículos, de la contractilidad y la compliance de forma tal que la presión pulmonar en cuña, (una medida de la presión de llenado del ventrículo izquierdo), puede no reflejar de forma relativa la precarga actual, (que es una función del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo y de la contractilidad miofibrilar). De forma particular en el adulto séptico, la medición de la presión venosa central PVC, es aún menos confiable que la presión pulmonar en cuña, la cual es una medida de la presión de llenado del ventrículo derecho, pero guarda escasa correlación con la precarga del corazón izquierdo. En los pacientes que no responden a la administración volumétrica inicial el monitoreo invasivo del índice cardiaco y la PWP constituye una práctica aconsejada.

El monitoreo invasivo parece estar justificado en pacientes en shock, principalmente en aquellos con disfunción miocárdica, pulmonar o renal. El shock séptico se caracteriza inicialmente, por una disminución de la PWP, gasto cardiaco bajo y resistencia vascular sistémica normal o elevada, especialmente antes de la resucitación volumétrica con fluidos. La depleción de volumen resulta de la reducción de la ingestión, aumento de las pérdidas (debido a sangramientos, vómitos, sudoración, taquipnea e incremento de la permeabilidad vascular) y aumento de la capacitancia venosa. La PCP inicial usualmente se encuentra en 8 mmHg, y la mayor parte de los pacientes requieren de 4 a 6 litros de fluido durante la resucitación inicial. Inmediatamente después de la resucitación volumétrica, se produce un aumento del índice cardiaco acompañado de una disminución de la resistencia vascular periférica. La administración de volumen se rige entonces por la respuesta al tratamiento (presión sanguínea, diuresis y características de la piel). La valoración clínica puede ser suplementada con el monitoreo hemodinámico invasivo, para asegurar un aumento del gasto cardiaco, y de la saturación de oxígeno de la sangre venosa mezclada.

La hipotensión que persiste después de la resucitación con volumen es el resultado de la disminución de la resistencia vascular sistémica, ocasionalmente asociada a la disminución del índice cardiaco. La reducción de la contractibilidad miocárdica se debe a la presencia de factores depresores del miocardio, y puede ser corregida mediante la administración de agentes agonistas beta adrenérgicos (8,24).

Terapéutica cardiovascular.

En la mayor parte de los pacientes en shock séptico refractario a la fluidoterapia, la práctica más habitual consiste en comenzar con dopamina, iniciando el tratamiento a razón de 2 mcg/kg/min e ir aumentando la dosis hasta alcanzar el objetivo deseado. El objetivo, junto con la resolución de los signos clínicos de hipoperfusión, consiste en alcanzar al revertir la acidosis láctica, y alcanzar una presión arterial sistólica de 90 mm Hg. o arterial media de 65 mm Hg. Al igual que es necesario individualizar la reanimación con fluidos, el tratamiento con agentes vasopresores e inotropos debe de ser particularizado. Algunos pacientes revierten los signos de hipoperfusión con presiones sistólicas de 80 mm Hg mientras que otros necesitan de 100 a 110 mm Hg. Algunos intensivistas utilizan dosis de dopamina de hasta 20 a 30 mcg/kg/min, antes de introducir otro agente vasopresor. El efecto de los diferentes agentes vasopresores resulta muy difícil de comparar, y puede estar influido por múltiples factores, incluyendo la especie animal, el tipo de anestesia utilizado, el tipo, cantidad y calidad de los fluidos utilizados durante la resucitación con volumen, la severidad de la respuesta inflamatoria sistémica etc.

Además, el diseño del estudio puede influir sobre los resultados: debe la droga ser administrada hasta alcanzar un objetivo específico (Como por ejemplo incremento de la presión arterial hasta un nivel pre-establecido?, o ¿Debe la droga ser profundada a una dosis fija?, en la primera situación, puede producirse un incremento de las dosis, a niveles superiores de los usualmente propuestos, en el segundo caso la dosis puede resultar insuficiente, y sobre todo conducir a mayores variaciones individuales debido a que no existe una relación directa entre la dosis administrada, los niveles plasmáticos, de los agentes utilizados y sus efectos vasopresores. La mayor parte de los estudios comparan esquemas multidrogas en relación a placebos, esto dificulta la evaluación de la acción de un agente farmacológico aislado (25, 26,27).

CONCLUSIONES

- 1- La dopamina y norepinefrina son las drogas de elección para incrementar la presión arterial.
- 2- La dobutamina es la droga que mayor beneficio produce sobre la circulación esplácnica.

ABSTRACT

An updated review was done about amine use in the septic shock. Where dopamine and norepinephrin resulted in choice drugs to beneficial drug on splenchnic circulation. The use of dobutamine is more questioned as a second choice drug and dopamine substitute in splenchnic perfussion than the use of epinephrine although in this topic everything is submitted to discussion. Norepinephine has achieved more acceptance than debutamine. Epinephrine is confined to those patients in which initial tratment failed.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med. 2001; 344:699-709.
2. Gene T. Disseminated Intravascular Coagulation: New Diagnostic Criteria and Supportive Treatment Strategies. 47th Scientific and Standardization Committee Meeting of the International Society on Thrombosis and Haemostasis.2001. July 6-7.
3. Gomersall CD, Joynt GM, Freebairn RC, Resuscitation of critically ill patients based on the results of gastric tonometry: a prospective randomized, controlled trial. Crit Care Med. 2000; 28: 607-614.
4. Creteur J, dBacker D, Vincent JL. Does gastric tonometry monitor splanchnic perfusion? Crit Care Med.1999; 27:2480-2484.
5. Vincent JL, dBacker D. Inotrope/vasopressor Support in Sepsis-Induce Organ Hypoperfusion. Seminars in RespCri Care Med. 2001; 22:23-34.
6. Meier-Hellman. A y Reinhart K. Effects of catecholamines on regional perfusion and oxygenation in critically ill patients: Acta Anaesthesiol Scand. 2003; 39:Suppl 107; 239 – 248.
7. Joly LM, Monchi M, Cariou A, Chiche JD, Bellenfant F, Brunet F, Dhainaut JF. Effects of dobutamine on gastric mucosal perfusion and hepatic metabolism in patients with septic shock. Am J Respir Crit Care Med. 1999 Dec; 160(6):2004-6.

8. Rackow EC, Falk JL, Fein IA. Fluid resuscitation in circulatory shock: a comparison of the cardiorespiratory effects of albumin, hetastarch, and saline solutions in patients with hypovolemic and septic shock. *Crit Care Med.* 1983; 11:839-850.
9. Ledingham IM, McArdle CS. Prospective study of the treatment of septic shock. *Lancet.* 2004; 1:1194-1197.
10. Newman M, Demling RH. Colloid vs. crystalloid: a current perspective. *Int Crit Care Dig.* 2003; 9:3-8.
11. Bunnell E, Parrillo JE. Cardiac dysfunction during septic shock. *Clin Chest Med.* 2001; 17:237-248.
12. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet.* 2000;356:2139-2143.
13. Cunnion RE, Parrillo JE: Myocardial dysfunction in sepsis. *Crit Care Clin.* 1989 5:99.
14. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 1995; 333:1025.
15. Hayes MA, Timmins AC, Yau EHS. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med.* 1994; 330:1717.
16. Heyland DK, Cook DJ, King D. Maximizing oxygen delivery in critically ill patients: A methodologic appraisal of the evidence. *Crit Care Med.* 2004; 24:517.
17. Rudis MI, Basha MA, Zarowitz BJ. Is it time to reposition vasopressors and inotropes in sepsis? *Crit Care Med.* 1996; 24:525.
18. Desjars P, Pinaud M, Potel G. A reappraisal of norepinephrine therapy in human septic shock. *Crit Care Med.* 2002; 15:134.
19. Martin C, Papazian L, Perrin G. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock. *Chest.* 2002; 103:1826.
20. Desjars P, Pinaud M, Potel G, Tasseau F, Touze MD. A reappraisal of norepinephrine therapy in human septic shock. *Crit Care Med.* 2003; 15:134-137.
21. Winslow EJ, Loeb HS, Rahimtoola SH, Kamath S, Gunnar RM. Hemodynamic studies and results of therapy in 50 patients with bacteremic shock. *Am J Med.* 1973; 54:421-432.
22. Denton MD, Chertow GM, Brady HR. "Renal-dose" dopamine for the treatment of acute renal failure: scientific rationale, experimental studies and clinical trials. *Kidney Int.* 1996;50:4-14.
23. Meadows D, Edwards JD, Wilkins RG, Nightingale P. Reversal of intractable septic shock with norepinephrine therapy. *Crit Care Med.* 2001; 16:663-666.
24. Russell JA, Phang PT. The oxygen delivery/consumption controversy: approaches to management of the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 149:533-537.
25. Hayes MA, Timmins AC, Yau EHS, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med.* 2003; 330:1717-1722.
26. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 1995; 333:1025-1032.
27. Marik PE, Mohedin M. The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA.* 2004; 272:1354-1357.

ANEXOS

Anexo 1

Criterios de consensos para el diagnóstico de sepsis y shock séptico.	
Condición	Criterio
Sepsis.	Respuesta sistémica a la infección manifestada por dos o más de las siguientes condiciones como resultado de la infección: a) Temperatura >38° C (100.4° F) o <36° C (96.8° F); b) b) Frecuencia cardíaca > 90 latidos/ min. c) c) Frecuencia respiratoria > 20 respiraciones /min. o Pa CO2 < 32 torr; d) d) Conteo de leucocitos > 12,000/mm ³ , < 4,000/mm ³ , o >10% de células inmaduras.
Shock Séptico.	Hipotensión inducida por sepsis o necesidad de inotropos/ vasopresores para mantener una presión sanguínea adecuada a pesar de la resucitación con volumen junto con la presencia de perfusión anormal que incluyen, pero no están limitadas, acidosis láctica, oliguria, o alteraciones del estatus mental.