

Fisiopatología del *shock*

*Ricardo Buitrago Bernal, MD.; Jessika Valderrama Ávila, MD.;
Esperanza Álvarez Dueñas, MD.*

El *shock* es un síndrome en el cual ocurre una falla circulatoria que puede ser desencadenada por múltiples causas. Se define como una perfusión tisular inadecuada para los requerimientos metabólicos, que puede llevar a que la célula no tenga la energía necesaria para cumplir su función y mantener su estructura, que de persistir finalmente lleva a muerte celular y disfunción orgánica. Clínicamente la falla circulatoria se caracteriza por varios signos según la causa desencadenante, pero termina en hipotensión la cual está definida como una presión arterial sistólica menor de 90 mm Hg o una reducción entre el 30% y el 40% de los valores previos que el paciente maneja, así mismo un llenado capilar lento mayor de 2 a 3 segundos. El paciente puede presentar además alteración del estado mental por hipoperfusión cerebral, oliguria con diuresis menor de 0.5 mL/kg/h y taquicardia definida como frecuencia cardíaca mayor de 90 latidos/minuto. Obviamente, las manifestaciones del *shock* son tardías durante el curso de la falla circulatoria, lo que quiere decir que cuando éstas se presentan, la falla circulatoria ya ha sobrepasado todos los mecanismos de defensa y compensatorios que tiene el organismo para revertir la anoxia tisular, por lo cual el diagnóstico debe ser precoz, con una terapéutica agresiva que prevenga lesiones celulares adicionales y un rescate temprano de los tejidos y órganos comprometidos e hipoperfundidos, para evitar la falla multiorgánica a la cual se asocia y que determina su alta mortalidad (1, 2).

El ser humano es un organismo multicelular y por eso necesita un sistema que permita intercambiar nutrientes, oxígeno y desechos con el medio ambiente, una consecuencia es la intercomunicación e interdependencia entre los diferentes órganos, haciendo que un evento crítico en un órgano no permanezca aislado de los otros. Otra consecuencia es que el hombre es un sistema no lineal complejo, es decir cada órgano y sistema mantiene una relación variable con los otros, dependiendo de diferentes estímulos y de la presencia o ausencia de otras variables, es decir lo único constante es la variabilidad, y que una tendencia a la constancia significa pérdida de esa interdependencia por alteraciones de comunicación. Un sistema fundamental en esta intercomunicación es el sistema cardiovascular constituido por una bomba y un circuito; las alteraciones de la bomba, del circuito o de su contenido, tendrán consecuencias deletéreas en la

capacidad de perfusión y cada cambio en uno de estos componentes tendrá una compensación en uno de los otros componentes para mantener la homeostasia. Estos cambios compensatorios podrán mantener, en condiciones anormales, una perfusión suficiente para los requerimientos tisulares (3).

La capacidad de compensación será el determinante del umbral para producir el colapso del sistema que determina así el estado de *shock*, ya sea por falla de bomba (cardiogénico), del circuito (distributivo) o de su contenido (hipovolémico). El acoplamiento entre la bomba y el circuito es lineal cumpliendo el principio de interdependencia con regulación directa a través de flujo y también por mediadores circulantes. El circuito tiene un componente macrocirculatorio que regula el flujo y el contenido por mecanismos sistémicos, como los neurohormonales, en respuesta a sustancias circulantes como las catecolaminas, el sistema renina-angiotensina y la vasopresina, permitiendo que a pesar de falla cardíaca o pérdidas de volumen intravascular no se comprometa la microcirculación, ni la función celular. Pero, cuando el compromiso es muy rápido o severo no podrá ser compensado adecuadamente, produciendo alteraciones de la microcirculación, que es entonces dependiente del flujo (bomba y volumen) y de la macrocirculación. A su vez la microcirculación regula la distribución del flujo y la macrocirculación.

Por muchos años se ha hablado de un esfínter precapilar como una estructura anatómica, que nunca ha podido ser encontrada y que probablemente no exista, siendo las arteriolas de cuarto orden (A4) las que ejercerían esta regulación y podrían tener un efecto de esfínter bajo la influencia de mecanismos locales: mecánicos (miógenos) y humorales (adenosina, óxido nítrico, endotelina, prostaglandina I, angiotensina II, tromboxano y péptido natriurético entre otros). La macrocirculación es regulada predominantemente por mecanismos sistémicos y es ajustada por mecanismos locales (vasoactivos), mientras que la microcirculación es regulada primariamente por mecanismos locales aunque es influenciada por las respuestas sistémicas. La función principal de la macrocirculación es conducir y almacenar, mientras la microcirculación distribuye e intercambia (4, 5) (Figura 1).

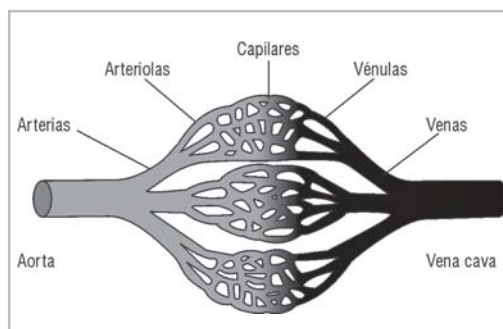


Figura 1. Esquema de macro y microcirculación.

La función del sistema cardiovascular es permitir que las células y los tejidos puedan recibir sus requerimientos para una adecuada actividad metabólica. Dicha función es interdependiente con la de todos los órganos, como por ejemplo el pulmón; y cumple a la vez otras funciones que permiten la comunicación entre diferentes órganos, al tiempo que aporta elementos de protección y reparación para los diferentes tejidos. Por ello, cuando el sistema cardiovascular no es capaz de mantener su función de perfundir los tejidos de acuerdo con sus requerimientos, se presenta una disfunción orgánica que puede ser multisistémica; a su vez la disfunción de diferentes órganos se acompañará de una respuesta cardiovascular.

El síndrome de bajo gasto cardíaco es la condición en la cual el corazón como bomba es incapaz de mantener una perfusión adecuada para los requerimientos de los tejidos, conllevando una respuesta neuro-humoral y tisular compensatoria. Muchas veces, cuando dichos mecanismos compensatorios no son suficientes para compensar y mantener la perfusión tisular, se producirán alteraciones en el metabolismo celular con disoxia que caracterizan el estado de *shock* (6).

Hay descripciones sobre el sistema cardiovascular y pacientes con insuficiencia cardíaca desde civilizaciones antiguas como la egipcia y la griega, sin embargo la comprensión de los mecanismos involucrados no progresó hasta que Harvey describió la circulación en 1628. A partir de entonces, modelos hemodinámi-

cos como los de Starling, permitieron entender determinantes de la función cardiovascular como el llenado ventricular (precarga), la contractilidad, la postcarga (resistencia a la eyección) y la frecuencia cardíaca.

Sin embargo, se han visto involucrados otros elementos como los neurohumorales, que se caracterizan por una mayor actividad simpática, activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, incremento de catecolaminas circulantes (a partir de la glándula suprarrenal), liberación de la hormona antidiurética o vasopresina, secreción de factor natriurético atrial (ANF), y respuesta endotelial a estos factores que involucra una mayor producción de endotelina y estrés oxidativo, por producción de radicales libres de oxígeno (superóxido) (7).

La activación neuro-humoral desencadena un mayor trabajo miocárdico que transitoriamente podrá compensar para mantener una perfusión tisular adecuada, pero a largo plazo determinará una mayor pérdida de miocardio y remodelación ventricular. A su vez la hipoperfusión tisular produce una respuesta inflamatoria con liberación de citoquinas como el factor de necrosis tumoral (TNF), que contribuye a la pérdida de miocitos por apoptosis.

El objetivo de esta respuesta neuroendocrina es mantener un gasto cardíaco adecuado a través del aumento de la frecuencia cardíaca secundario a mayor actividad simpática, incremento de la precarga por aumento del retorno venoso secundario a vasoconstricción venosa y aumento del volumen circulante a través de retención de sodio y agua por aldosterona y hormona antidiurética, incremento del inotropismo secundario a la estimulación simpática, y vasoconstricción arterial que busca asegurar presiones de perfusión adecuadas a pesar de la disminución del gasto cardíaco.

La sobre-estimulación simpática prolongada produce depleción de la noradrenalina intraneuronal miocárdica, reducción de la densidad de receptores betamiocárdicos y *down regulation* de dichos receptores por diferentes mecanismos, como por ejemplo internalización y aumento de las proteínas G inhibitorias (7).

Alteraciones en la microcirculación secundarias a la hipoperfusión, producen redistribución del flujo sanguíneo regional e intravascular, que determina disfunción de algunos órganos como el intestino, que amplifican la respuesta inflamatoria y contribuyen a determinar la muerte.

El principal mecanismo tisular compensador es el aumento de la extracción de oxígeno, la cual variará dependiendo del tejido, siendo el corazón el órgano con la mayor capacidad de extracción de oxígeno a la hemoglobina, llegando a ser hasta del 75%. De acuerdo con esta capacidad cada órgano tendrá un punto a partir del cual será incapaz de mantener un metabolismo aeróbico y la producción de ATP a través de la glicólisis; dicho nivel se conoce como el umbral anaerobio y determina el predominio de vías metabólicas alternas como la glicólisis anaerobia, las cuales son menos eficientes en la producción de ATP.

Es importante entender que una de las funciones del sistema cardiovascular es aportar oxígeno a los tejidos, para ser utilizado como comburente en la oxidación de los diferentes sustratos. Por esta razón, el monitoreo de la extracción y consumo de oxígeno es un indicador de la actividad metabólica tisular y, por lo tanto, de la producción de ATP, que finalmente es el determinante de la capacidad de mantener la estructura celular y cumplir una función.

En la medida que el aporte de oxígeno disminuye aumenta la extracción de oxígeno, buscando mantener los requerimientos metabólicos sin alcanzar el umbral anaerobio que de esta forma es desplazado hacia la izquierda; cuando este nivel es alcanzado el organismo entra en una fase en la que el consumo de oxígeno se vuelve dependiente del aporte. Si la capacidad del sistema cardiovascular de aportar oxígeno a la mitocondria no es suficiente para mantener la actividad de la cadena respiratoria, no se generará el gradiente de protones necesarios para que funcione la ATP sintasa, produciendo un déficit de ATP y un exceso de hidrogeniones (acidosis metabólica), concepto conocido como disoxia. El exceso de NADH al no poder ser oxidado en la cadena respiratoria inhibe la piruvato deshidrogenasa, derivando el piruvato a lactato por medio de la lactato deshidrogenasa. Por este motivo, el monitoreo de hidrogeniones o de lactato son indicadores de la actividad mitocondrial y por lo tanto de una adecuada perfusión (8).

Desde este punto de vista, el manejo del *shock* debe estar dirigido al restablecimiento de la microcirculación, y la homeostasia celular y subcelular, basados en los mecanismos fisiopatológicos involucrados en los diferentes estados asociados a la hipoperfusión tisular.

Al comprender que el gasto cardíaco es uno de los principales determinantes de la perfusión tisular, el análisis de sus determinantes se vuelve esencial para un adecuado manejo.

La precarga determinada por la elongación de la fibra miocárdica antes de la contracción, puede interpretarse como la energía potencial elástica acumulada en el elemento contráctil, que permitirá un trabajo ventricular más eficiente, con una mayor conversión de energía potencial elástica y química (ATP) en energía cinética (gasto cardíaco).

Deberá determinarse la condición de distensibilidad de la cámara ventricular relacionando las curvas de presión-volumen propuestas por Suga y Sagawa, y tener en cuenta que tanto condiciones patológicas como la isquemia que disminuye la distensibilidad, como las intervenciones terapéuticas pueden modificarla (9) (Figura 2).

El principal determinante de la precarga es el retorno venoso, dependiente del gradiente de presiones entre la cámara auricular derecha y los vasos periféricos. A nivel tisular, donde el corazón deja de ejercer una función como bomba impelente, pero donde aún no ejerce un efecto de succión, la presión que maneja el circuito es la presión circulatoria media, que depende de la capacitancia vascular y del volumen circulante efectivo (VCE) (Figura 3).

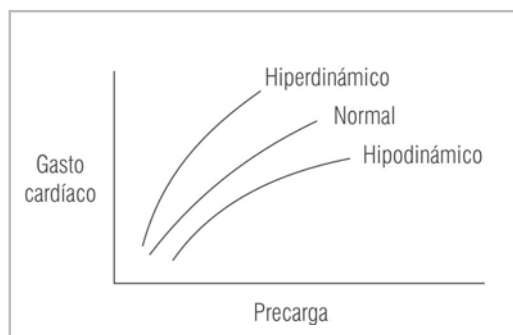


Figura 2. Curvas de función ventricular.

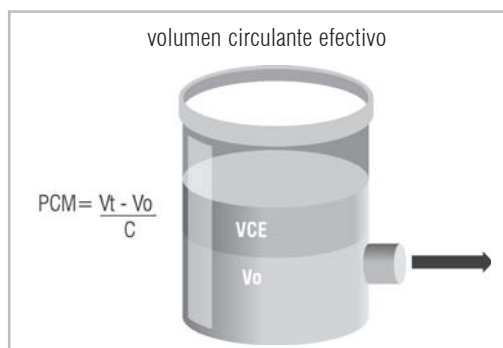


Figura 3. Distribución del volumen intravascular. PCM = presión circulatoria media, V_t = volumen no estresado, C = capacitancia vascular.

El volumen circulante efectivo o estresado es el volumen capaz de ejercer presión sobre la pared del vaso e iniciar el retorno venoso; al disminuir el volumen total (hipovolemia) disminuye el volumen circulante efectivo y se produce una compensación mediada por una respuesta vasoconstrictora que redistribuye el volumen intravascular restante para asegurar el volumen circulante efectivo a partir del volumen no estresado. En la medida que ocurra vasodilatación aumentará el volumen no estresado y disminuirá el efectivo, alteración de la distribución del volumen intravascular que disminuye el retorno venoso y el gasto cardíaco (Figura 4).

Asegurar una adecuada precarga es la primera intervención que debe realizarse en el paciente con bajo gasto cardíaco. El monitoreo de las presiones de llenado ventricular (presión venosa central o presión en cuña pulmonar) y de la respuesta de los signos vitales a las cargas de volumen, permitirán identificar el requerimiento de líquidos intravenosos; por ejemplo, si el paciente disminuye la frecuencia cardíaca y aumenta la presión arterial, permitirá saber que los líquidos endovenosos son la intervención necesaria. Presiones de llenado elevadas sugerirán que la intervención necesaria es el manejo de la postcarga o el soporte de la contractilidad (Figura 5).

La postcarga determinada como la tensión sistólica de la pared ventricular, se comprende como el trabajo (transformación de energía) que tiene que realizar el

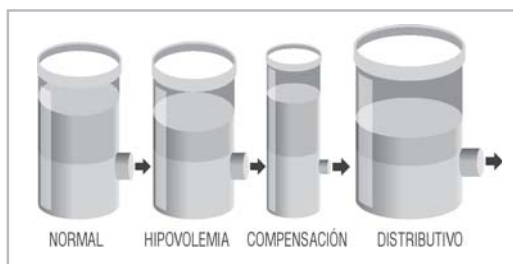


Figura 4. Alteraciones de la capacitancia y del volumen intravascular.

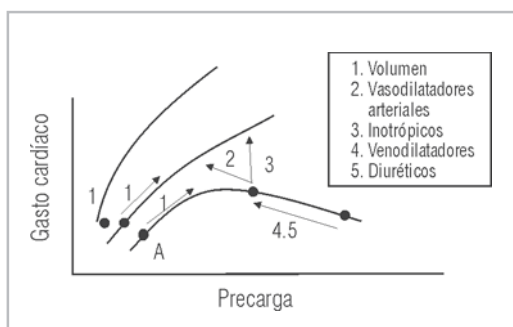


Figura 5. Modificaciones de la función ventricular (modificado de Rosenthal MH. *Management of cardiogenic, hyperdynamic and hypovolemic shock.* ASA 1998: 165-80.).

ventrículo antes de poder iniciar la eyección; dependerá entonces de la impedancia de los vasos elásticos como la aorta, de la resistencia ejercida en los vasos musculares, de la deflexión de la onda de pulso a lo largo del árbol vascular, de la viscosidad sanguínea y del peso del volumen eyectado. En la medida que aumente la postcarga disminuirá el gasto cardíaco haciendo que el trabajo ventricular sea menos eficiente (Figura 6).

Sin embargo, el aumento de la postcarga es un mecanismo compensatorio ante la disminución del gasto cardíaco, que busca mantener la presión arterial y por lo tanto la perfusión a órganos vitales, por eso su manipulación con vasodilatadores arteriales que mejoran la función ventricular desviando la curva hacia la izquierda, debe evitar el deterioro de esta presión de perfusión, usualmente mayor de 70 mm Hg de presión arterial media (Figura 6).

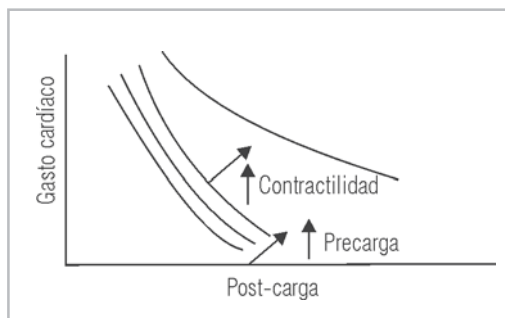


Figura 6. Interacción entre postcarga y función ventricular (9).

La frecuencia cardíaca y el ritmo cardíaco son determinantes fundamentales del gasto cardíaco y del consumo de oxígeno miocárdico. La bradicardia inadecuada puede ser secundaria a trastornos de conducción o a fármacos como betabloqueadores o calcioantagonistas. A su vez, las taquiarritmias producirán disminución del gasto cardíaco al limitar el tiempo de llenado ventricular y aumentar el consumo de oxígeno miocárdico. El control de arritmias debe ser prioritario en el manejo del paciente con bajo gasto cardíaco.

La contractilidad es el cuarto determinante del gasto cardíaco y no se debe analizar en forma independiente del componente vascular, puesto que en parte será trabajo estático hasta vencer la postcarga y el resto será trabajo dinámico, que produce la eyección ventricular; a mayor postcarga mayor trabajo estático y menor trabajo dinámico, a mayor precarga menor requerimiento de ATP para mantener la misma eyección.

La contracción se inicia con la entrada de calcio por los canales voltaje-dependiente, que inducirá la salida de más calcio del retículo sarcoplásmico. Este calcio se une a la troponina C, que produce cambios conformacionales en la tropomiosina permitiendo el deslizamiento entre actina y miosina. El movimiento de la miosina sobre la actina dependerá de la hidrólisis del ATP por un ATP-asa miofibrilar y su relajación dependerá de la restitución de este ATP. Por esto, el estado contráctil está directamente relacionado con la concentración de calcio intracelular; el grado de acortamiento depende del calcio y del traslapamiento de las miofibrillas previo a la contracción.

La concentración de calcio intracelular es modulada por la concentración de AMPc, que puede incrementarse al ser activada la adenil-ciclasa incrementando su producción, o al inhibirse la fosfodiesterasa III que lo degrada. Las catecolaminas, la tiroxina y el glucagón permiten la activación de la adenil-ciclasa, que activa una proteína-quinasa A, que fosforila los canales de calcio y permite la entrada de calcio con aumento de la contractilidad.

La relajación se da por la activación del fosfolamban por fosforilación a través de una proteína-quinasa A, activada por AMPc. Al ser fosforilado, el fosfolamban se disocia de la calcio-ATPasa, permitiendo recaptar el calcio dentro del retículo sarcoplásmico por estas bombas dependientes del ATP. Igual cantidad de calcio a la que entró saldrá por intercambiadores con sodio o por bombas calcio-ATPasa. El soporte de la contractilidad debe considerar la resolución de la isquemia cuando esté presente y un adecuado soporte metabólico miocárdico, por lo cual el uso de soluciones glucosa-insulina-potasio puede tener un efecto inotrópico positivo y aumento del calcio libre intracelular recordando que esto último incrementa el consumo miocárdico de oxígeno y puede disminuir la distensibilidad (10).

Otro punto importante en el análisis de la disfunción miocárdica es determinar si es ventricular izquierda o derecha. Es bien sabido que el ventrículo derecho es una cámara de baja presión y muy dependiente, por lo tanto, de la precarga. Las elevaciones de la resistencia vascular pulmonar son muy mal manejadas por el ventrículo derecho y rápidamente producen falla derecha. El ventrículo izquierdo es capaz de manejar mejor los incrementos de la postcarga siempre y cuando exista un adecuado elemento contráctil. Disminuir la resistencia vascular pulmonar y mantener una adecuada precarga, será fundamental en el manejo de la disfunción ventricular derecha, mientras que el soporte inotrópico será más necesario en la disfunción sistólica ventricular izquierda.

Tipos o componentes del *shock*

El *shock* se ha clasificado en cuatro tipos: séptico, cardiogénico, hipovolémico y obstructivo. Sin embar-

go más que existir diferentes tipos de *shock*, en realidad existen distintos componentes en los estados de *shock* que llevan a la falla microcirculatoria. No hay un estado de *shock* puro en el que solamente existan alteraciones del volumen intravascular y de disfunción ventricular, que lleven a hipoperfusión o alteración de la capacitancia vascular que altere el volumen circulante efectivo en forma aislada.

En realidad en estos tres tipos de *shock* básicos, tanto el séptico o distributivo como el cardiogénico y el hipovolémico, siempre hay fenómenos asociados de los otros tipos de *shock*. El *shock* es una condición final que tiene tres componentes, los cuales varían en intensidad. Así se puede entender que pacientes que se encuentran en *shock* cardiogénico, en donde ha sido la disfunción cardíaca el elemento predominante o etiológico que haya determinado las alteraciones de la macro y la microcirculación, pueden estar hipovolémicos y requerir como medida de reanimación inicial la administración de volumen. Se plantea entonces que más que cuatro tipos diferentes de *shock*, existen tres componentes fundamentales del *shock*, que se interrelacionan entre ellos para determinar la severidad de la hipoperfusión o la inadecuada perfusión tisular. Estos componentes fundamentales del *shock* son los mismos que determinan la perfusión: una bomba que se encarga de aportar la energía necesaria para el movimiento y flujo sanguíneo, un componente de volumen intravascular que determina el volumen circulante efectivo y un circuito que varía en su capacitancia y, por lo tanto, permite que el volumen sea redistribuido tanto a nivel intravascular como regional (Figura 7).

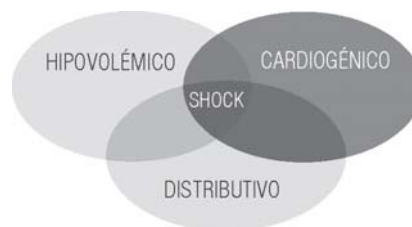


Figura 7. Componentes de los estados del *shock*.

La interrelación que se observa entre los diferentes componentes del *shock*, hace que cuando el paciente se encuentra con una severa disfunción ventricular, como puede observarse en pacientes con infarto de miocardio en quienes hay pérdida de la masa contráctil miocárdica, al igual que en pacientes con alteraciones valvulares o complicaciones mecánicas del infarto, que impiden que la bomba actúe en forma adecuada, se produzcan alteraciones de la macrocirculación que determinan fenómenos de hipoperfusión tisular, capaces de producir insuficiencia circulatoria esplácnica, que activa respuestas inflamatorias locales y sistémicas. A través de estos mediadores humorales al *shock* cardiogénico se asocian alteraciones en la permeabilidad vascular e inflamación sistémica, así como aumento de la presión hidrostática, que favorece la salida de líquido hacia el espacio extravascular generando un componente hipovolémico (11).

Los estados de sepsis y *shock* séptico se asocian a la producción de mediadores humorales y a aumento de la producción de óxido nítrico por activación de óxido-sintasa inducible, que producen depresión miocárdica y disfunción ventricular. A su vez, en el *shock* distributivo se presenta disminución de la resistencia vascular sistémica, produciendo disminución de la presión arterial diastólica, que es el principal determinante de la presión de perfusión coronaria. A través de mediadores humorales, depresores miocárdicos y disminución de la presión de perfusión coronaria, el *shock* distributivo y el séptico se asocian a disfunción miocárdica. De igual forma, en el *shock* distributivo hay alteraciones de la permeabilidad vascular que permiten que el volumen intravascular se extravase y se produzca un componente hipovolémico (11).

En el *shock* hipovolémico se produce hipoperfusión esplácnica, que al igual que en el *shock* cardiogénico activa una respuesta inflamatoria sistémica. De tal forma que hay interrelación de los mecanismos que determinan la perfusión tisular: la bomba, el circuito y el volumen que se encuentra dentro de ellas, que producen un resultado final que es el *shock* y la alteración de la microcirculación que la lleva a ser incapaz de mantener un adecuado aporte de oxígeno a la célula y a sus mitocondrias.

Si bien desde el punto de vista clínico el *shock* obstructivo puede cobrar importancia porque es un evento mecánico, de igual forma repercute sobre la capacidad del corazón para bombear sangre. El neumotórax a tensión altera el retorno venoso impidiendo que el corazón reciba una precarga adecuada para mantener el gasto cardíaco, al igual que ocurre en el taponamiento cardíaco en el cual la acumulación de líquido dentro del saco pericárdico hace que no pueda ocurrir un retorno venoso adecuado. Fenómenos obstructivos como el tromboembolismo pulmonar masivo, determinan que a pesar que el corazón mantiene su capacidad de bomba, es incapaz de bombear la sangre correctamente, de tal forma que las condiciones del *shock* obstructivo repercuten directamente sobre la bomba y su capacidad de mantener un gasto cardíaco adecuado, en forma similar a lo observado en el *shock* cardiogénico. Por esto se plantea que más que existir cuatro tipos de *shock* existen tres componentes, que en forma simultánea se asocian en menor o mayor magnitud para determinar un evento final que es el *shock*.

Alteraciones celulares

En la fisiopatología del *shock* se encontraron el volumen intravascular, el corazón, el circuito de resistencia, la red capilar de intercambio, las conexiones arteriovenosas y el circuito venoso de capacitancia. Ante una disminución crítica de la perfusión tisular, independiente de la causa que lo desencadene, la respuesta inicial incluye mecanismos neuro-hormonales que tienen como finalidad mantener el funcionamiento del sistema cardiovascular. Es así como lo primero que ocurre es un aumento en el tono vascular y de la contractilidad cardíaca; la liberación de hormonas vasoactivas como catecolaminas, angiotensina y vasopresina aumentan el tono arteriolar y venoso, así como el volumen central y el retorno venoso, promoviendo la retención de líquidos para mantener la presión arterial y la perfusión sistémica, generando redistribución del flujo sanguíneo para nutrir órganos vitales como corazón y cerebro, obviamente robándole flujo a otros órganos como los lechos espláncnicos y sus órganos, los cuales pueden verse clínicamente como íleo paralítico o caída de la diuresis. Cuando claudican los mecanismos compensatorios, se presenta disminución de las

presiones de perfusión; el corazón se torna isquémico y se liberan sustancias depresoras del miocardio, así mismo aparece la acidosis tisular, y la acidemia empeora el rendimiento cardiovascular y la respuesta a catecolaminas. Hay dilatación arteriolar que empeora la hipotensión; y simultáneamente a este mecanismo de defensa celular, ocurre vasoconstricción post-capilar que aumenta las presiones capilares y favorece el incremento de volumen capilar. Hay una mayor pérdida de volumen intravascular; se dispara la cascada inflamatoria que ocasiona fuga de líquido capilar, apertura de los circuitos arteriovenosos y taponamiento capilar con mayor isquemia esplácnica, favoreciendo la translocación bacteriana, que lleva a segundas y terceras noxas, produciendo un círculo vicioso de hipoperfusión tisular con *shock* irreversible que se asocia a apoptosis y muerte celular (1).

Las células que son activadas durante el período de isquemia, incrementan sus vías oxidativas. Con la reperfusión en presencia de oxígeno se generan radicales de oxígeno, los cuales son citotóxicos y pueden llevar a lesión celular. Además se activan factores de transcripción para la síntesis de proteínas de respuesta inflamatoria, se produce activación de leucocitos y macrófagos, activación de células endoteliales y de la vía extrínseca de la coagulación (por expresión de factor tisular en células endoteliales y monocitos), llevando a un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), disfunción multiorgánica y muerte (12) (Figura 8).

Una característica del *shock* a nivel celular es la disoxia, es decir, la demanda celular de oxígeno excede la disponibilidad, sin poder mantener la fosforilación oxidativa. Hay *disoxia con funcionalidad conservada* cuando la célula sigue produciendo ATP, a pesar que no recibe oxígeno en la cantidad que necesita, pero lo hace por medio de un metabolismo anaerobio que se asocia a acidosis. Cuando el aporte de oxígeno a la célula es muy bajo puede llevar a *disoxia con funcionalidad alterada*, es decir que a nivel celular la glicólisis anaerobia es tan ineficiente que no hay producción de ATP, por ello el funcionamiento celular se ve alterado y puede llevar a muerte celular. La lesión isquémica obviamente es ocasionada por hipoperfusión e hipoxia celular, es lenta, con cambios a nivel celular, que comprometen la función y la resistencia celular para sopor-

tar noxas adicionales; la célula puede morir por mínimas noxas subsecuentes y un segundo golpe puede ser mortal (1).

Edema celular y radicales libres de oxígeno

El edema celular ocurre cuando hay disminución en el intercambio iónico entre sodio y potasio, los cuales son dependientes de ATP; también está afectada la producción energética celular que lleva a un incremento en el sodio intracelular que arrastra agua al interior de la célula y edema celular, además hay disminución del potencial transmembrana que puede aumentar la permeabilidad para otros iones como calcio. Cuando el calcio aumenta a nivel intracelular causa alteración en la forma de contracción del citoesqueleto celular. El calcio produce disfunción a nivel mitocondrial con disminución de respiración su fosforilación oxidativa, activación de fosfolipasas con la respectiva liberación de ácidos grasos y activación de la cascada del ácido araquidónico, que lleva a lesión directa de la célula, así como también promueve la producción de AMP cíclico (1, 2).

El calcio también aumenta la producción de radicales libres de oxígeno que junto al AMP cíclico estimulan los factores de transcripción para la síntesis de nue-

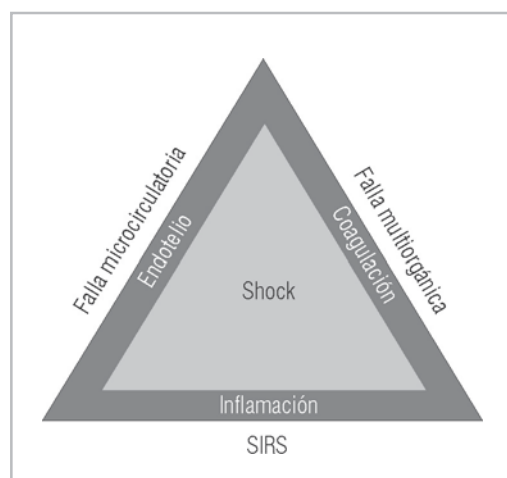


Figura 8. Consecuencias y eventos en shock.

vas proteínas; así mismo se puede observar una disminución de los mecanismos antioxidantes defensivos, que no aparecen de forma rápida, de modo que durante la isquemia el ATP se consume pero no se regenera. Como consecuencia se acumulan ADP, AMP, adenosina, inosina e hipoxantina-xantina intracelular y suficiente sustrato que cuando ocurre la reperfusión, con la conversión espontánea de xantina dehidrogenasa en xantina oxidasa durante la isquemia, lleva a la generación y liberación masiva de radicales libres de oxígeno (13).

La reperfusión produce lesión por una respuesta inflamatoria descontrolada. La magnitud de la lesión por reperfusión dependerá del tiempo y la severidad de la isquemia o hipoxia, de la acumulación de metabolitos tóxicos y de la presencia de oxígeno en el flujo de reperfusión. Se puede predecir entonces que los pacientes con *shock* severo y reanimación retardada son los de mayor probabilidad de cursar con lesión por reperfusión y disfunción orgánica posterior. Los radicales libres lesionan las membranas a nivel celular y subcelular, producen desnaturalización de las proteínas y rompen los cromosomas. Las sustancias oxidantes que salen hacia la circulación afectan las células endoteliales del árbol microvascular, estimulan factores de transcripción que a nivel nuclear dirigen y activan la síntesis de proteínas dependiendo del tipo celular y se activan una serie de receptores de superficie o moléculas de adhesión. La respuesta inflamatoria que se desencadena es sistémica y se genera después del *shock*, siendo responsable del daño celular y orgánico; ocurre horas o días después de la resucitación del paciente. La inflamación post-isquémica se inicia por la activación de neutrófilos, macrófagos y células endoteliales.

La activación de macrófagos por liberación de citoquinas amplifica la respuesta inflamatoria, y la activación de leucocitos y macrófagos; la inflamación secundaria determina la presencia de segundas noxas que llevan al *shock* recurrente, asociándose a translocación bacteriana que puede llevar a sepsis. La activación endotelial en respuesta a la lesión isquémica o hipóxica aumenta la permeabilidad y las propiedades pro-coagulantes y expresa moléculas de superficie que generan adhesión, activación y migración de leucocitos.

Disfunción endotelial

Por mucho tiempo el endotelio fue considerado solamente como una superficie inerte cuya función era evitar la coagulación y la trombosis. Sin embargo, desde hace un poco más de 20 años, el endotelio ha cobrado un papel primordial en la regulación del tono vascular, y por su localización como un traductor de señales que vienen por vía circulatoria, como un órgano cuya función también es interpretar y expresar las necesidades que presentan las células, los tejidos y los órganos. Esto le otorga al endotelio como órgano independiente y tal vez el más extenso del cuerpo, una función no solamente reguladora vasoactiva, sino a la vez moduladora de la respuesta inmune, del crecimiento celular y de la regulación de los niveles hemostáticos e inflamatorios. Estas funciones ocurren a través de receptores de membrana, moléculas como proteínas o partículas transportadoras de lípidos, metabolitos y hormonas o proteínas de unión celular (tanto de interacción célula-célula como de interacción célula a matriz).

El estrés oxidativo endotelial y su disfunción son elementos que se presentan de manera común a procesos inflamatorios tanto locales como sistémicos, en los cuales hay activación y atracción de leucocitos y plaquetas para favorecer fenómenos de degradación y migración. A la vez se debe entender que la disfunción endotelial va a deteriorar aún más la perfusión, la hipoxia tisular y por lo tanto, la disfunción orgánica subsecuente.

La activación endotelial conlleva la expresión de moléculas de adhesión en su superficie, que permiten la interacción con leucocitos, tanto neutrófilos como monocitos. Estos últimos van a disminuir su velocidad en la medida que se adhieren a moléculas del grupo de las selectinas y que tienen un equivalente a nivel de la superficie leucocitaria. Los leucocitos a través de su rodamiento sobre las células endoteliales van a disminuir su velocidad, inicialmente localizándose en las capas externas del flujo sanguíneo, para rodar sobre las células endoteliales y finalmente ser ancladas de forma más firme a través de otras moléculas de adhesión del grupo de integrinas y así, posteriormente poder migrar a la región subendotelial a través de las uniones intercelulares.

La expresión de las moléculas de adhesión ocurre en forma simultánea a la expresión de otra serie de proteínas de defensa, como consecuencia de la activación endotelial por citoquinas pro-inflamatorias. Simultáneamente ocurren cambios conformacionales y estructurales, expresión de enzimas oxidativas incluyendo las de la glicólisis, con producción de radicales libres que puede conllevar disfunción endotelial con una menor respuesta de relajación en respuesta al flujo, que se produce como consecuencia de disminución de la actividad biológica del óxido nítrico, asociada a la respuesta inflamatoria y a la producción de radicales libres. Además de la pérdida de la vasorrelajación hay predisposición a fenómenos trombóticos, disminución de fibrinólisis, mayor adhesión y agregación plaquetaria, de igual forma que hay adhesión y migración de leucocitos. El endotelio no sólo cumple una función de regulación del tono vascular sino que a la vez controla la interacción del vaso tanto con las células subyacentes, como con los elementos circulantes en la sangre, pero a la vez cumple funciones de regulación de la estructura del vaso a través de inducción de apoptosis o en otros casos permite la proliferación y migración de músculo liso (14).

El endotelio libera autacoides como prostaciclina y óxido nítrico, que se comportan como hormonas tisulares, las cuales decisivamente afectan el tono vascular, el hipotético factor despolarizante derivado del endotelio, el cual podría corresponder a un epóxido derivado del ácido araquidónico. En la célula endotelial el complejo calciocalmodulina activa la óxido nítrico sintasa constitutiva; bajo condiciones normales su secreción basal mantiene la estructura y el tono vascular, a través de la activación por mediadores químicos circulantes o de estímulos mecánicos como el estrés por fricción. El óxido nítrico producido por esta enzima se difunde hacia el músculo liso subyacente actuando a nivel del grupo HEM en la guanilatociclasa, haciendo que se incremente la concentración de AMP cíclico, que mediará la relajación muscular. La prostaglandina I-2 producirá vasodilatación a través del aumento del AMP cíclico. El factor hiperpolarizante derivado del endotelio al igual que el óxido nítrico y la prostaciclina, inducen la hiperpolarización de la célula muscular,

abriendo canales de potasio, lo cual inhibe el flujo de calcio y media la vasodilatación (14).

A su vez el óxido nítrico y la prostaglandina I-2 pueden mediar su efecto sobre otras células como los leucocitos circulantes y las plaquetas. La difusión del óxido nítrico hacia el torrente sanguíneo encontrará a las plaquetas para interactuar con el grupo HEM de su guanilato ciclasa, aumentando el GMP cíclico plaquetario, que conlleva una inhibición de la agregación y adhesión plaquetaria; la prostaglandina I-2 incrementa el AMP cíclico intraplaquetario y por este mecanismo ejerce un efecto antiagregante, más no modifica la adhesión plaquetaria.

El flujo regional total es determinado por las arteriolas, con vasoconstricción de arteriolas largas de primer y segundo orden bajo un control central en respuesta a barorreceptores, para mantener la presión arterial, mientras la distribución local del flujo es determinada por pequeñas arteriolas de tercer y cuarto orden. El control de los vasos de distribución está fundamentalmente bajo control local, respondiendo a metabolitos vasodilatadores y siendo refractario al control simpático sistémico; sin embargo el control de los vasos proximales es influenciado por el control del sistema nervioso y el tono simpático, aunque éstos están sujetos a una retro-alimentación metabólica, lo cual diferencia una macrocirculación regulada por sustancias vasorreguladoras circulantes, principalmente catecolaminas, sistema renina-angiotensina-aldosterona y vasopresina, de una microcirculación regulada metabólicamente a nivel local, que busca mantener una presión de oxígeno intracelular por encima del nivel crítico, para proteger a los tejidos de la isquemia. Se sabe que la hipoxia aumenta en forma significativa la producción de óxido nítrico y prostaciclina, y activa canales de potasio ATP sensibles, probablemente a través de la liberación del factor hiperpolarizante derivado del endotelio (15).

Las células endoteliales se encuentran no solamente involucradas en la extracción de oxígeno a través de la liberación de autacoides, sino que son un sensor de oxígeno en los vasos, que podría responder o habilitarlos rápidamente ante una disminución de la presión de oxígeno, sin la necesidad de la acumulación de meta-

bolitos vasodilatadores, de tal forma que así se disminuye el riesgo de daño celular por hipoxia. La transmisión y dispersión de la hiperpolarización a lo largo del árbol arterial a través de las uniones intercelulares, reafirma el papel fundamental de las células endoteliales al conducir la hiperpolarización y la vasodilatación en respuesta a la acetil-colina. Es consistente con la hiperpolarización asociada a canales de potasio ATP dependientes y a la vasodilatación secundaria. El hecho que el uso de glibenclamida, que bloquea los canales ATP dependientes, se acompaña de una dramática disminución de la extracción de oxígeno por los tejidos. Las células endoteliales y las musculares lisas no sólo están acopladas a nivel estructural y funcional, su relación se establece desde la vida intrauterina, en donde embriológicamente las células endoteliales regulan la proliferación y migración de las células musculares lisas subyacentes (14).

Las células endoteliales también modulan la coagulación a través de la expresión de moléculas en su superficie celular, que tienen propiedades anticoagulantes, tipo heparina o heparán sulfatos, capaces de acelerar la inactivación de las proteasas de la coagulación por la antitrombina; además representan una reserva vía del inhibidor de la vía del factor tisular. La trombomodulina que es una proteína ligadora de trombina en la superficie de las células endoteliales, es responsable de la inhibición de la trombina activada, y cuando se une a la trombina forma un potente activador de la proteína C. La pérdida de la trombomodulina como resultado de la lesión endotelial y por lo tanto de la activación de la proteína C, representa uno de los eventos claves en la disfunción endotelial y estados pro-coagulantes asociados a inflamación. El factor Xa podría también inducir la secreción o producción de óxido nítrico que conllevaría una vasorrelajación y expresión del factor tisular inducido por citoquinas, que podría contrarrestar el efecto pro-trombótico de la activación endotelial inducida por citoquinas o endotoxina (14).

Las citoquinas pro-inflamatorias incluyendo el factor de necrosis tumoral, interleuquina 1 e interleuquina 6 incrementa la permeabilidad de las células endoteliales, la cual es manifiesta 6 horas después del estímulo y es máxima entre las 12 y 24 horas después de

una lesión; a su vez alteraciones estructurales de las células endoteliales pueden permitir la interrupción de la capa íntima endotelial y permitir la extravasación de líquidos, células y material intravascular. La activación simultánea de la respuesta inflamatoria y de la coagulación es filogenéticamente antigua; esta acción simultánea permite una adecuada defensa a traumas locales, sin embargo su sobre-expresión puede llevar a una coagulación intravascular diseminada asociada a los procesos inflamatorios sistémicos (14).

Modelos animales de *shock* han demostrado que en respuesta a la administración de liposacáridos hay una rápida disminución de los factores de coagulación y del recuento plaquetario en las primeras 24 horas, y un aumento de la expresión en los monocitos de factor tisular la cual puede ser sostenida hasta 5 días después de una inyección inicial. En el *shock* séptico cuando la célula endotelial es activada por un estímulo inflamatorio mediado por citoquinas como el TNF-alfa, se produce un estado procoagulante, con aumento de la expresión de factor tisular de manera transcripcional a nivel de monocitos y células endoteliales, acompañado de internalización y liberación de trombomodulina inactiva a la sangre, que se convierte en un indicador de disfunción endotelial y alteraciones microcirculatorias, por lo tanto de disfunción multiorgánica y muerte (14).

A su vez las células endoteliales que presentan una mayor actividad pro-coagulante, muestran una disminución de sus propiedades pro-fibrinolíticas, en la cual el activador del plasminógeno tisular se encuentra bloqueado por la liberación del inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1) a partir de los monocitos y las plaquetas. Se ha observado que diferentes intervenciones terapéuticas para modular este estado inflamatorio y pro-coagulante, pueden reducir la disfunción orgánica y la muerte. Es así como la utilización de proteína C activada recombinante ha mostrado reducir la producción de citoquinas, la interacción leucocito-célula endotelial y la recuperación de la fibrinólisis por inhibición del PAI-1, mostrando reducción en el riesgo relativo de muerte hasta en 19.43%. De igual forma, la utilización de inhibidores de la vía del factor tisular y de antitrombina, pueden disminuir esta cascada inflamatoria y pro-coagulante. Los inhibidores de glicoproteína

IIb/IIIa han mostrado disminuir la expresión de factor tisular en los monocitos a través de disminución de la activación plaquetaria, lo cual fue asociado con menor lesión endotelial y recuperación de la relajación mediada por el endotelio, con mayor sobrevivencia de los animales en donde hay alteraciones de la relajación vascular, alteraciones de la distribución del flujo sanguíneo, adhesión leucocitaria y disminución de la modulación de la coagulación, que determinan la heterogeneidad en la microcirculación y de la perfusión tisular (14).

La sepsis se ve asociada con reducción de la densidad capilar, incremento de la distancia intercapilar que lleva a un corto-circuito periférico. La heterogeneidad de la suplencia de oxígeno a nivel microvascular con relación a la demanda de oxígeno, determina en gran parte la disminución de la extracción de oxígeno observada en los pacientes con sepsis y *shock* séptico. La disfunción endotelial inducida por citoquinas que puede producirse de manera temprana y ser persistente durante varios días, se conoce como aturdimiento endotelial. Aunque el período de exposición a la endotoxina haya sido corto, en los pacientes sépticos no se observa hiperemia reactiva como consecuencia de vasodilatación mediada por flujo; también puede ser debido a que haya capilares reclutables. Las alteraciones de la respiración celular a nivel del endotelio podrían ser uno de los mediadores de la disfunción endotelial que se presenta en los pacientes con sepsis.

Microcirculación

El estado de *shock* es una condición en la cual falla la microcirculación en mantener una perfusión adecuada a los requerimientos metabólicos de los tejidos; la falla de la microcirculación puede ser primaria mediada por factores bioquímicos como citoquinas, o puede ser secundaria a una falla de la macrocirculación que superó los mecanismos compensatorios locales. La función de la microcirculación es ajustar el flujo sanguíneo tisular a las necesidades metabólicas locales; estos mecanismos se diferencian en cada órgano, entendiéndose por ejemplo que la naturaleza consideró algunos órganos fundamentales o vitales, con mecanismos de autorregulación que mantienen el flujo sanguíneo constante independiente de las variaciones en la pre-

sión arterial, y a otros órganos no vitales los excluyó de estos mecanismos de autorregulación, por lo tanto las variaciones de la presión arterial afectarán en forma directa su perfusión. Desde este punto de vista, la vida se mantiene gracias a la función de estos órganos vitales, pero desde el punto de vista patológico, la muerte en realidad la determinan estos órganos no vitales que carecen de autorregulación, cada vez más conocida como hiperperfusión esplácnica. Las alteraciones en el flujo mesentérico llevan a fenómenos inflamatorios de traslocación bacteriana, que desencadenan en forma sistémica una respuesta inflamatoria, que conlleva disfunción orgánica y muerte.

Los mecanismos locales de autorregulación son fundamentalmente el mecanismo miógeno, en el cual las células musculares lisas se contraen cuando aumenta la presión arterial y a través de esto protegen a los órganos, pues todavía no existen controles metabólicos locales en los cuales la producción de algunos metabolitos como el CO_2 , hidrogeniones, ADP, adenosina o iones de potasio, que son producidos por las células y difundidos hacia el intersticio, sean capaces de modular el tono vascular produciendo vasodilatación, es decir la célula comanda a su capilar y a través de estos productos del metabolismo indica cuándo requiere aporte adicional de oxígeno y de nutrientes. Cuando el capilar no responde a estos pedidos de auxilio que demanda la célula, se producirá disfunción celular por disoxia y un aporte inadecuado de oxígeno a la mitocondria, con incapacidad de la célula para producir ATP (14, 16).

Existen diferentes condiciones clínicas en las cuales hay alteraciones en la macrocirculación, como estados de hipovolemia o de falla cardíaca en los cuales aparecen mecanismos circulantes compensatorios, que logran mantener a nivel sistémico la presión arterial y el volumen intravascular efectivo. Cuando estos mecanismos son superados, permiten alteraciones a nivel de la microcirculación que producen alteraciones de la perfusión tisular y oxigenación mitocondrial; esta es la diferencia que existe entre condiciones como la falla cardíaca y el *shock* cardiogénico, como la hipovolemia y el *shock* hipovolémico. Cuando los mecanismos sistémicos son superados, la microcirculación trata de compensar la deficiencia en perfusión orgánica a tra-

vés de mecanismos locales; una vez que estos mecanismos locales son insuficientes se producen alteraciones y disfunción a nivel celular-orgánico, que caracterizan el estado de *shock*.

En el *shock* cardiogénico y en el hipovolémico existen alteraciones primarias a nivel de la macrocirculación, que han determinado todas las alteraciones de la perfusión tisular, es decir la microcirculación conserva, cuando no ha sido prolongada la condición de hipoperfusión, la capacidad de recuperarse una vez han sido corregidas las alteraciones macrocirculatorias; por lo tanto se debe restablecer un adecuado consumo de oxígeno una vez que se corrige el aporte. Sin embargo, en el *shock* séptico una característica fundamental de su fisiopatología es que a pesar de mantener un adecuado aporte de oxígeno, los signos de hipoxia y de disfunción metabólica persisten.

La inadecuada perfusión tisular es heterogénea y no es similar a nivel de todos los órganos, y ni si quiera es similar a nivel de un mismo órgano o tejido. Las intervenciones sistémicas que evalúan el aporte y consumo de oxígeno, pueden llevar a pensar en forma errónea que la reanimación ha sido adecuada, cuando aún se mantienen tejidos y órganos hipoperfundidos y evolucionando hacia la disfunción. La función de la macrocirculación y su acople con la microcirculación es asegurar un adecuado aporte de oxígeno a nivel mitocondrial y un adecuado aporte de nutrientes a la célula, para lograr producir sustratos energéticos como el ATP, que le permitan mantener su estructura y función.

La heterogenicidad en el aporte de oxígeno a los tejidos bajo condiciones extremas como sepsis, lleva a que la falla de algunos órganos sea más frecuente y determinante de la respuesta inflamatoria. Se ha demostrado que las presiones de oxígeno a nivel de la mucosa intestinal son mucho más bajas en condiciones de sepsis secundaria a endotoxemia, que las observadas a nivel del músculo esquelético, en el cual la presión de oxígeno puede no verse alterada. Igualmente se ha planteado como hipótesis en el *shock* séptico, que las alteraciones a nivel de las vías metabólicas de producción de sustratos energéticos se encuentran comprometidas y son incapaces de mantener la cadena respiratoria a pesar de un adecuado aporte de oxí-

geno, por reducción en la toma de glutamina e inactivación de la piruvato deshidrogenasa.

Sin embargo una hipótesis que toma más fuerza para explicar las alteraciones en la extracción de oxígeno es que la microcirculación es heterogénea y pueden encontrarse alteraciones en la redistribución del flujo sanguíneo, permitiendo que haya unidades bien perfundidas al lado de unidades que se encuentran hipóxicas, lo que puede ser causado por alteraciones en la regulación vascular secundaria a 'los mediadores inflamatorios como citoquinas y óxido nítrico, como también por la presencia de trombos a nivel de la microcirculación, que resultan en un defecto de la autorregulación microvascular y de la capacidad de reclutar suficientes capilares para las necesidades locales de oxígeno. Las unidades microvasculares que son excluidas o hipóxicas, presentan déficit de extracción de oxígeno lo cual es una de las características de la sepsis. Las variables sistémicas de aporte de oxígeno se mantienen normales mientras que a nivel local existen unidades que se encuentran hipóxicas, son estas unidades que en forma heterogénea permanecen sacrificadas y excluidas de la reanimación y las que van a determinar fenómenos de hipoxia mitocondrial, es decir disoxia, y van a llevar a un desbalance en la relación $NADH/NAD^+$, que es uno de los marcadores de disfunción metabólica y energética celular que conllevan a la muerte. Una característica de la disoxia es la acumulación de NADH por la incapacidad de producir ATP (13,16).

Una de las características de la hipoxia tisular y de la disoxia es la acumulación del nicotinamida-adenín-dinucleótido en forma reducida (NADH) que predominará sobre los niveles de NAD y es realmente esta relación entre NADH y NAD uno de los marcadores finales de disoxia, pérdida de las vías energéticas y de muerte celular. En condiciones normales el aumento del NADH o la reducción del ATP son el principal promotor de la respiración celular, sin embargo en condiciones de isquemia o hipoxia es la tensión de oxígeno la limitante de la síntesis de ATP; de igual forma el consumo de oxígeno es indicador de hidrólisis y re-síntesis de ATP, que implica la realización de un trabajo biológico (13).

El oxígeno es transportado a los tejidos por dos mecanismos fundamentales por convección, es decir trans-

porte directo, el cual ocurre predominantemente a nivel de las arteriolas, en donde se observa mayor gradiente en la caída de oxígeno del arterial al capilar, y por difusión, la cual ocurre fundamentalmente a nivel de la red capilar. El principal determinante del transporte de oxígeno por convección es el flujo sanguíneo el cual es altamente heterogéneo, mientras que el mecanismo de difusión a nivel de los capilares es especialmente homogéneo. Nuevamente se enfatiza que bajo condiciones de hipoxemia o de *shock* la oxigenación de la microcirculación se convierte en altamente heterogénea, con unidades microcirculatorias bien oxigenadas cercanas a unidades hipóxicas. Esta heterogeneidad microvascular aparentemente sigue un patrón de distribución anatómico, con lo cual las unidades que se sacrifican y se mantienen hipóxicas a pesar de las medidas de reanimación son generalmente las mismas; por ejemplo a nivel del corazón y del miocardio son las unidades microcirculatorias del subendocardio y subepicárdico las primeras en alterarse bajo condiciones de isquemia y son las últimas en recuperarse después de las medidas de reperfusión. Éstas han sido llamadas por Ince y Sinaasappel unidades microcirculatorias débiles, (microcirculatory weak units -MWU), planteándose entonces que la endotoxemia podría no afectar la vía metabólica *per se*, pero puede llevar a que las MWU se conviertan en disóxicas, bajo condiciones en las cuales el aporte de oxígeno se encuentra restringido (15).

Por medio de isquemia en modelos de isquemia-reperfusión en *shock* endotóxico, se demuestra cómo en el corazón son los lechos subendocárdico y subepicárdico los que se alteran en forma más frecuente, y los que se recuperan más tardíamente, siendo las unidades débiles del corazón. En el intestino son las unidades microcirculatorias de las vellosidades de la mucosa las que se sacrifican más fácilmente, expresan mayor vulnerabilidad a la hipoxia, como consecuencia de la vasoconstricción de la arteriola que nutre la vellosidad a nivel de la base, desencadenando un cortocircuito de este lecho. A nivel del riñón, específicamente en la corteza, se ha observado alteración en la relación del flujo córtico-medular; a nivel del músculo, sin embargo, se observa una distribución homogé-

nea aun en condiciones de hipoxia y de sepsis, estando de esta forma los músculos relativamente protegidos de la sepsis y de la hipoxia, fundamentalmente por la ausencia de MWU. Tal vez este era el mecanismo primario por el cual ante una agresión los seres vivos aseguraban la capacidad de huir, por lo tanto ante cualquier agresión, se mantenía la integridad muscular (15).

Fundamentalmente, la presencia de MWU implica la presencia de cortocircuitos periféricos que llevan a que la presión de oxígeno a nivel microcirculatorio sea más baja que la presión de oxígeno a nivel venoso; son estos cortocircuitos periféricos los que llevan a que la microcirculación sea hipóxica y a que las células sean disóxicas en estados de *shock* y sepsis. En condiciones normales, la presión de oxígeno a nivel de la microcirculación es igual o ligeramente más alta que la presión venosa de oxígeno, pero en condiciones de *shock* hemorrágico o hipovolémico la presión venosa de oxígeno disminuye a un nivel de meseta, mientras que la presión de oxígeno a nivel de la microcirculación continúa descendiendo por debajo de este valor, resultando en disparidad entre la presión de oxígeno microcirculatoria y la venosa, la cual ha sido llamada el *gap* de la presión de oxígeno. Esta brecha de presión de oxígeno puede restablecerse o corregirse, en el caso de *shock* hemorrágico, con la administración de cristaloides los cuales logran llevar esta brecha a una condición mínima de los niveles basales. Una brecha capilo-venular de oxígeno amplia, es una de las características de la endotoxemia, observándose también en el *shock* hipovolémico pero sin la misma severidad, lo cual se interpreta como un reflejo de la magnitud del cortocircuito que se presenta en las condiciones de *shock* séptico vs. *shock* hipovolémico, es decir las MWU que han sido excluidas y las cuales han sufrido el cortocircuito, son mucho mayores en sepsis y *shock* séptico que en *shock* hipovolémico y cardiogénico (15).

Estos cortocircuitos a nivel de la microcirculación pueden explicar la condición observada en sepsis en la cual hay signos de disoxia regional a pesar de un aporte adecuado o inclusive elevado de oxígeno. Los cortocircuitos pueden ocurrir por cuatro mecanismos: el primer mecanismo es un cortocircuito anatómico a través de meta-arteriolas en el cual hay un transporte con-

vectorio del oxígeno de la arteriola a la vénula, un segundo mecanismo sería una difusión directa del oxígeno de las arteriolas a las vénulas determinado por la proximidad anatómica entre vénulas y arteriolas el cual ha sido observado por ejemplo en la circulación coronaria en condiciones de bajo flujo. En tercer mecanismo de este cortocircuito involucra heterogeneidad en la arquitectura microvascular, el cual produciría un fenómeno de robo entre una unidad microcirculatoria hiperperfundida y otra débil hipoperfundida, lo cual expresaría que algunas unidades se encuentran en desventaja microcirculatoria y que serían excluidas o robadas por la vasodilatación selectiva de otras unidades. Esta condición puede ser agravada en algunos casos como sepsis, en la cual la arquitectura microvascular puede ser comprometida también por la presencia de microémbolos y la formación de edema, haciendo que las unidades microcirculatorias débiles sean más difíciles de reanimar. Un cuarto mecanismo ha sido propuesto por Gutiérrez y colaboradores, planteando la incapacidad de la hemoglobina para soltar el oxígeno de una manera suficientemente rápida cuando pasa por la microcirculación. Esto ocurre especialmente en condiciones de bajo nivel de saturación de la hemoglobina, el cual podría estar en relación directa con el tiempo de tránsito del eritrocito a través de la microcirculación, de tal forma que las condiciones de tránsito rápido por la microcirculación se asocian a disminución del aporte de oxígeno a los tejidos, como se ha observado en algunos modelos experimentales de sepsis (5, 15) (Figura 9).

La liberación temprana de mediadores inflamatorios como citoquinas y óxido nítrico durante la sepsis, produce pérdida de la autorregulación a nivel de la microcirculación, la cual causa heterogeneidad patológica en el flujo sanguíneo microcirculatorio, que conlleva un cortocircuito de las unidades microcirculatorias débiles, que a su vez producen y mantienen estados de disoxia a pesar de las medidas que buscan incrementar el aporte de oxígeno en forma sistémica. Son estas unidades microcirculatorias débiles y disóxicas las que determinan una disminución en la extracción de oxígeno y niveles elevados de lactato y CO_2 a nivel de la mucosa gástrica y de otros tejidos a pesar de un adecuado aporte global de oxígeno.

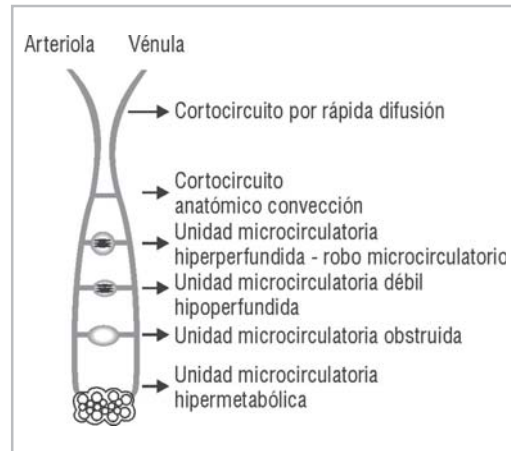


Figura 9. Tipos de alteraciones microcirculatorias en shock.

Circulación esplácnica

La circulación esplácnica cobra un papel fundamental en la fisiopatología del shock y de la falla multiorgánica, puesto que el sacrificio que realiza el organismo del lecho mesentérico, buscando una autotransfusión a partir del volumen de reserva que se encuentra en este territorio hacia el volumen circulante, que puede ser hasta un 30% del volumen circulante para compensar la caída del volumen circulante efectivo y del gasto cardíaco, lleva al sacrificio de estos órganos y desencadena la falla multiorgánica que puede conducir a la muerte. Es claro que fenómenos de isquemia mesentérica favorecen la translocación bacteriana hacia la circulación portal, con la consecuente activación de macrófagos hepáticos o células de Kupffer que son los responsables de la mayor parte de las citoquinas circulantes y de la respuesta inflamatoria sistémica. Dichos macrófagos podrían actuar como quimiorreceptores sensibles a las presiones de oxígeno, que al descender la tensión de oxígeno produciría su activación.

La circulación esplácnica consta de dos circuitos en paralelo, uno para la *muscularis propria* y otro para la mucosa y submucosa; la irrigación de la mucosa se encuentra conectada en serie a la submucosa. Esta organización anatómica en la cual la irrigación de la ve-

llosidad se produce a partir de una arteriola única y no ramificada, que viaja desde la base de la vellosidad hacia la punta en donde comienza a ramificarse para producir una red de capilares que convergen hacia una vénula central a nivel de la base de la vellosidad, permite un mecanismo de contra-corriente en la cual hay difusión de pequeñas moléculas como el oxígeno en forma rápida entre la arteriola y la vénula, lo cual puede producir fenómenos de cortocircuito de oxígeno en la vellosidad. Al igual que en otros órganos, la circulación esplácnica tiene mecanismos de autoregulación, que se manifiestan por fenómenos de hiperemia reactiva post-isquémica. Los mecanismos autorreguladores locales son similares a los de otros tejidos, una respuesta miogénica la cual directamente es dependiente de la perfusión y mediado por óxido nítrico, y una respuesta metabólica regulada por aumento de los niveles de adenosina en respuesta a descensos del pH o de la tensión de oxígeno. Una característica importante de este territorio es que durante los períodos de isquemia la perfusión de las diferentes capas del intestino se encuentran redistribuidas en forma desproporcionada, favoreciendo a las áreas metabólicamente más activas, a pesar de esto las demandas metabólicas incrementadas y el fenómeno de cortocircuito favorecido por esta anatomía de contracorriente, llevan a que la vellosidad y especialmente su punta sea especialmente susceptible a la isquemia (17).

Cuando los órganos mesentéricos se encuentran hipoperfundidos, la respuesta recíproca es incrementar la tasa de extracción de oxígeno, lo cual mantiene un consumo de oxígeno relativamente constante a pesar de la disminución del flujo sanguíneo. Esta respuesta se debe al reclutamiento de lechos capilares, con aumento en la densidad de capilares perfundidos, y el subsecuente aumento de la superficie de intercambio de nutrientes y disminución de la distancia que tienen que difundir los nutrientes a las células y los tejidos. Este mecanismo es protector y especialmente ayuda en momentos de hipoperfusión, sin embargo el aumento de la tasa de extracción a nivel de la mucosa intestinal lleva a que se reduzca la presión de oxígeno a nivel portal probablemente sin comprometer la perfusión hepática, siendo suficiente para proteger el intestino en condi-

ciones de isquemia leve o moderada, pero cuando la isquemia es severa supera esta capacidad compensatoria de la microcirculación intestinal, produciendo lesión tisular y favoreciendo la traslocación bacteriana.

En estado de *shock* hemorrágico e hipovolémico, la vasoconstricción sistémica a nivel de los vasos de resistencia del cuerpo es un mecanismo compensatorio para mantener la presión arterial, sin embargo esta respuesta es desproporcionadamente más alta a nivel de la circulación esplácnica, pues causa redistribución del 30% del volumen sanguíneo que se encuentra a nivel del lecho esplácnico y que al ir hacia la circulación sistémica puede recuperar el volumen circulante efectivo; como consecuencia lleva a que la perfusión de los órganos mesentéricos se encuentre preferencialmente comprometida en estas condiciones.

Durante el *shock* cardiogénico, el 40% del incremento de la resistencia vascular sistémica se debe solamente a vasoconstricción del lecho mesentérico, dejando al intestino bajo una condición de isquemia cuyo único mecanismo de defensa es el incremento de la extracción de oxígeno, que tendrá una capacidad limitada de compensación y que una vez sea superada llevará a isquemia tisular. Al igual que en otros territorios, la secreción local de norepinefrina en las terminales simpáticas y otros vasopresores circulantes como renina-angiotensina y vasopresina, son los encargados de mediar esta vasoconstricción a nivel de los vasos de resistencia mesentéricos. El responsable de esta respuesta vasoconstrictora desproporcionada a nivel de la circulación esplácnica, es fundamentalmente el eje renina-angiotensina, y si bien los niveles de renina a nivel mesentérico no son diferentes de los circulantes, sí se ha demostrado que la afinidad de los receptores por la angiotensina II es cinco veces más alta a nivel del músculo liso vascular de los vasos de resistencia mesentéricos. Esto conlleva que ante incrementos compensatorios de la activación del eje renina-angiotensina se produzca una vasoconstricción mayor y más acentuada a nivel de la circulación esplácnica de lo que ocurre a nivel de otros circuitos de la anatomía (17).

De manera experimental, la administración y bloqueo del eje renina-angiotensina antes del *shock* circulatorio incrementa la sobrevivida, lo cual no se obser-

va cuando el bloqueo es de la respuesta simpática. Otros mediadores vasoactivos como vasopresina que también es más intensa en el lecho esplácnico, así como la disminución de la generación de óxido nítrico pueden contribuir a la vasoconstricción mesentérica en el shock hemorrágico, pero en una menor proporción a lo observado por la hipersensibilidad del lecho esplácnico al sistema renina-angiotensina. Sin embargo, la autotransfusión que puede recibir el organismo a partir de la constricción venosa esplácnica es mediada fundamentalmente por la respuesta simpática (17).

En el shock séptico el aumento de la actividad metabólica con desacople de la fosforilación oxidativa y generación de ATP, sumado a mayor producción de radicales libres y cortocircuitos en la microcirculación, determinan la lesión isquémica esplácnica. La producción de radicales libres se asocia con incremento del consumo de oxígeno hasta en el 30%, pero a su vez estos radicales libres producidos por enzimas como la xantina oxidasa durante fenómenos de isquemia-reperusión, son uno de los determinantes de la lesión de las vellosidades observadas durante los períodos de *shock*, convirtiéndose la xantina dehidrogenasa y oxidasa en uno de los traductores de las células endoteliales a las presiones de oxígeno e hipoxia. La xantina dehidrogenasa se encuentra constitutivamente presente en las células, utilizando el NAD como receptor de electrones. Es convertida por oxidación de grupo sulfhidrilo en forma reversible o por proteólisis en forma irreversible en xantina oxidasa que utiliza el oxígeno como receptor de electrones, en el metabolismo de la xantina proveniente de la adenina de la degradación de la adenosina y del ADP (13).

Respuesta metabólica al *shock*

La respuesta metabólica al *shock* tiene diferentes fases que buscan la supervivencia, las cuales fueron descritas hace 60 años por David Cuthbertson: una fase inicial que se produce en forma inmediata como respuesta al *shock* denominada como fase Ebb, que significa un receso en el cual hay una disminución en la actividad metabólica tratando de conservar la energía para funciones vitales de supervivencia, hay depresión de la vitalidad celular, con una duración usualmente de

horas. Es un mecanismo de aturdimiento reactivo del metabolismo celular, que busca conservar la estructura celular y la vida a pesar de condiciones de privación severa. Luego hay una segunda fase de hipermetabolismo conocida como *Flow*, en la cual resurge la vitalidad celular, con hipermetabolismo que tiene una mayor duración, se extiende algunos días y su principal característica es un catabolismo aumentado. Posteriormente fue descrita una tercera fase, hacia el final de la primera semana con un inicio y duración que pueden ser variables. Por ser una fase de convalecencia o de recuperación, en la cual hay reparación de los daños ocurridos como consecuencia de la lesión, su extensión puede ser de varias semanas. Es importante entender que a pesar de que el *shock* es un evento transitorio sus consecuencias pueden ser duraderas e inclusive llevar varios meses hasta que se recuperen las reservas energéticas del organismo (16, 18).

Durante la fase Ebb la prioridad es la conservación y restitución de la volemia; durante estas horas hay retención de agua y sodio que busca re-asegurar el volumen circulante efectivo. Esta primera fase de la respuesta al *shock* es dominada por las catecolaminas que buscan una movilización rápida y masiva de sustratos energéticos para mantener la biosíntesis de ATP. La prioridad de la fase Ebb es la conservación del volumen intravascular, sin embargo si no es seguida por una fase de provisión de energía, la pérdida de la capacidad de suplir ATP evolucionará a la muerte celular (18).

La fase *flow* cumple un papel fundamental, donde hay predominio de hormonas catabólicas, como glucagón y cortisol, asociadas a depresión de la actividad anabólica de la insulina. Se caracteriza por hiperglicemia, movilización masiva de grasas para suministrar calorías que permitan mantener una producción adecuada de ATP, a la vez que gluconogénesis a partir de proteínas corporales. Este consumo de grasas y proteínas corporales determinará en los pacientes con *shock* y trauma el deterioro de su masa corporal (18).

Se entiende el *shock* como un fenómeno de estrés que conlleva un aumento del gasto energético para lograr la supervivencia celular y que la disponibilidad de energía es un requerimiento fundamental para el mantenimiento de la vida. El oxígeno cumple un papel fun-

damental como el comburente biológico esencial, con el cual la cadena respiratoria puede mantener su capacidad de bombear protones hacia la membrana mitocondrial, gracias a que actúa como un receptor de electrones y a que el gradiente electroquímico generado por la acumulación de protones dentro de la membrana mitocondrial, aporta la energía necesaria para la síntesis de ATP y el movimiento del ATP sintasa.

Durante la fase *flow* o hipermetabólica el efecto beta-estimulante es marcado, hay secreción de insulina pero hay contra-regulación por hormonas catabólicas como glucagón y cortisol que favorecen la hiperglicemia. Son las catecolaminas a su vez uno de los estímulos para la producción de glucagón y ACTH, que se asocia también a niveles aumentados de hormona de crecimiento. Una de las consecuencias de este hipermetabolismo es un aumento del consumo de oxígeno, que también es necesario para la respuesta de defensa y reparación.

El organismo busca a través de su respuesta inicial (fase Ebb) limitar la magnitud del daño; con la fase hipermetabólica busca defenderse de la agresión, seguida por la fase de convalecencia en la cual se hará la reparación del daño. Podría existir una cuarta fase en la cual después de la reparación del daño hay un restablecimiento de las reservas energéticas. Esta respuesta metabólica es modulada por una respuesta endocrina con predominio en la fase Ebb de catecolaminas con disminución de actividad de la insulina, aumento de los niveles de glucosa, lactato y ácidos grasos libres; durante la fase un *flow* habrá un predominio de catecolaminas y cortisol, con menor actividad y resistencia a la insulina. El aumento de glucagón lleva a un incremento de los niveles de glicemia y a un aumento de ácidos grasos libres y del catabolismo de las proteínas, que se asocian a aumento de nitrógeno ureico urinario.

Durante la fase de convalecencia y adaptación disminuye la actividad de las hormonas catabólicas, por lo tanto hay disminución de los ácidos grasos libres, hay disminución del catabolismo y proteólisis también habrá predominio de insulina. Finalmente, en la fase de restablecimiento de las reservas hay predominio de estas hormonas anabólicas.

Esta respuesta metabólica es común como mecanismo de defensa a condiciones de estrés severo; independiente de cuál sea el componente que lleva al *shock*, en todos ellos se da retención de agua mediada por hormona antiurética, retención de sodio mediada por aldosterona, pérdida de potasio intracelular compensado por ingreso de sodio e hidrógeno a la célula, puede llevar a disminución del pH intracelular y alcalosis extracelular, pérdida de nitrógeno con balance negativo de nitrógeno, hay reabsorción renal de bicarbonato por aldosterona con hiperaldosteronismo, hiperglicemia como consecuencia de la movilización de sustratos energéticos por hormonas catabólicas como glucagón, cortisol y catecolaminas, con resistencia a la insulina (16,18).

Alteraciones inmunológicas

El organismo responde al trauma buscando restaurar la homeostasia perdida durante la agresión. Tanto las condiciones premórbidas, como el tipo de lesión van a influir en la sobrevida y en las complicaciones que presente. Por esta razón el trauma severo y el *shock* deben ser asumidos como sistémicos en su manejo, comprendiendo que la lesión produce cambios compensatorios y patológicos que van más allá del daño directo. Muchos de estos cambios involucran una respuesta inmune de defensa que en algunos puede ser insuficiente y en otros sobre-expresada, pero que no es exclusiva de los pacientes con trauma físico, si no es común a muchas de las condiciones que afectan al paciente crítico, en el cual se presentan otras alteraciones que producen una lesión que lleva al *shock* (19-21).

Para recobrar el equilibrio perdido durante un trauma severo, se necesita que funcionen de manera coordinada los sistemas inmune, cardiovascular, endocrino y nervioso central. Estos sistemas reaccionan cada vez que el organismo es sometido a estrés. Sin embargo esta respuesta inmuno-neuro-endocrina al estrés se genera desde el momento mismo de la agresión, produciendo cambios inflamatorios que pueden determinar una disfunción múltiple de órganos.

La integridad del sistema inmune determina gran parte de las posibilidades de sobrevivir a un trauma y al *shock*. Una de las más importantes funciones que

tiene un equipo de trauma es recuperar y preservar la función del sistema inmune por medio de una serie de intervenciones que empiezan con el reconocimiento de las lesiones, la reanimación enérgica y temprana del *shock*, y el mantenimiento de la perfusión de órganos.

En el trauma se pueden producir lesiones autolimitadas con mecanismos de inflamación local claramente definidos que llevan a la reparación local de tejidos. Sin embargo también se puede producir una inflamación sistémica (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica), con respuestas que involucran sitios lejanos a los órganos inicialmente lesionados. Algunas de estas respuestas pueden ser mal adaptativas y en algunos casos irreversibles.

Las respuestas fisiológicas que se producen en el organismo cuando sucede un trauma o una hemorragia severa, incluyen eventos celulares y moleculares complejos, que involucran células polimorfonucleares y linfocitos que son reclutados en el sitio de la lesión con la finalidad de secretar mediadores de inflamación para defensa. De igual manera, el endotelio del sitio de la lesión es una estructura anatómica y fisiológicamente importante, que participa activamente dentro de la respuesta inflamatoria tanto local como sistémica.

Además, dentro de la respuesta inflamatoria interactúan hormonas tales como catecolaminas, hormona adrenocorticotrópica, cortisol y glucagón; citoquinas como factor de necrosis tumoral alfa e interleuquinas como IL6, IL8, IL10, IL1b y otros productos celulares como proteasas, radicales libres de oxígeno, eicosanoides, reactivantes de fase aguda y factores de crecimiento (Figura 10).

El sistema nervioso central participa en la modulación de la respuesta inmune con la liberación de neurotransmisores, neuropéptidos y hormonas. Los opiodes tienen una influencia compleja en la actividad inmunológica; así por ejemplo, altos niveles deprimen la función inmune pero bajos niveles la estimulan. La prolactina estimula la proliferación de los esplenocitos y la secreción de IL-2 e IL-3, además de aumentar la secreción de IL-1 e IL-6 por los macrófagos. La administración de metoclopramida que incrementa los niveles circulantes de prolactina, tiene un efecto compa-

table en la inmunidad celular. La melatonina que es la hormona liberada por la glándula pineal protege contra la inmunodepresión post-trauma. Además el sistema neuroendocrino también es capaz de producir citoquinas (19-21).

El trauma *per se* genera una respuesta de estrés que es normal, ya que se produce lesión directa de tejidos y hemorragia. La meta principal de esta respuesta de estrés es volver a un estado normal de homeostasia. Sin embargo existen otras metas como limitar la pérdida de sangre y mejorar el flujo sanguíneo local, así como el aporte de oxígeno y nutrientes a los tejidos.

En el paciente traumatizado existe un comportamiento bimodal de la respuesta inflamatoria, tal como inicialmente lo describió Cuthbertson para la respuesta metabólica. La duración de estas fases indiscutiblemente va a depender de la eficacia de la reanimación inicial.

La fase Ebb hipodinámica busca limitar el daño inicial. La fase *flow* se caracteriza por ser una fase de hipermetabolismo y catabolismo proteico, la cual se correlaciona directamente con la severidad de la lesión inicial y busca la reparación tisular. Esto contrasta con la fase Ebb durante el período de shock inicial, en la cual el organismo encamina todos sus procesos a conservar el volumen sanguíneo para poder sobrevivir a la agresión inicial.

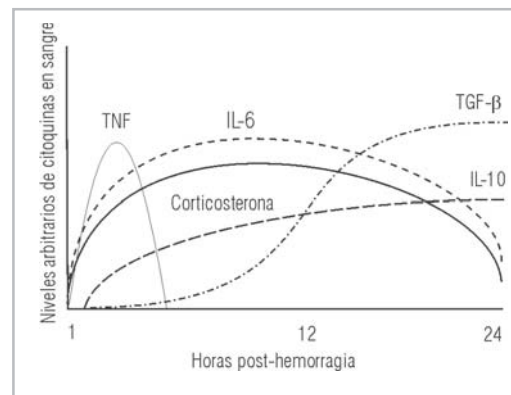


Figura 10. Niveles arbitrarios de citoquinas en sangre durante 24 horas post-trauma y shock hemorrágico (Tomado de Faist 19).

En este proceso inflamatorio los polimorfonucleares, macrófagos y linfocitos son activados para producir mediadores de la inflamación tales como citoquinas, óxido nítrico y producción de PAF (factor activador plaquetario). Los polimorfonucleares están en capacidad de producir sustancias oxidantes como peróxido de hidrógeno, ácido hipocloroso, radicales libres de oxígeno y enzimas proteolíticas como elastasas, y sustancias vasoactivas como leucotrienos, prostaglandinas y PAF. El PAF *per se* puede inducir adhesión de polimorfonucleares a las células endoteliales. Los radicales libres de oxígeno pueden producir peroxidación de los lípidos de la membrana celular y pueden activar el sistema de bradiquininas, que produce vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular.

La adrenalina se encarga de estimular la producción de renina aumentando la producción hepática de angiotensinógeno I, que es convertido en angiotensina II a nivel pulmonar, la cual es el más potente vasoconstrictor endógeno. A su vez estimula la activación de aldosterona. Con todo lo anterior se trata de mantener el volumen circulante efectivo por medio del aumento de la reabsorción de sodio a nivel del túbulo distal de la nefrona. Igualmente, se activa la secreción de hormona antidiurética para evitar la pérdida de agua y mantener la volemia. Además estimula la producción de hormona de crecimiento. El resultado es el mantenimiento del volumen circulante, mientras la adrenalina se encarga de aumentar la contractilidad cardíaca, aumentar la resistencia vascular sistémica y mejorar la presión y el flujo sanguíneo.

En esta cascada de eventos también es activado el complemento. Esta respuesta adaptativa además de limitar la pérdida de sangre, busca mejorar el aclaramiento de detritus celulares; sin embargo tiene otros efectos no tan benéficos como el aumento de la permeabilidad microvascular y la contracción del músculo liso vascular. Además, aumenta la liberación de histamina y de metabolitos del ácido araquidónico.

Cuando estas respuestas se perpetúan con un inadecuado equilibrio entre sustancias pro-inflamatorias y sustancias anti-inflamatorias, el paciente puede evolucionar a un síndrome de disfunción múltiple de órganos y fallecer.

La respuesta inmune al trauma severo y al shock, comienza minutos después de la lesión inicial con la activación de monocitos, que lleva a un incremento en la síntesis y liberación de mediadores inflamatorios (Figura 11). La respuesta inflamatoria se correlaciona con la severidad y duración de la hipotensión buscando iniciar la reparación del daño, pero pudiendo inducir un compromiso inflamatorio sistémico. La presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica se observa en 30% de los traumas, con mortalidad hasta de 80% cuando conlleva falla múltiple de órganos. La sobreactivación de los monocitos puede resultar en inmunoparálisis que sólo será compensada 3 a 5 días después con el influjo de nuevos e inmaduros monocitos y macrófagos.

La primera fase de la respuesta inflamatoria es mediada por la cascada de la coagulación y la de complemento. En la primera hora del trauma ya se encuentran aumentados los niveles de receptor soluble para TNF, seguido por elevación de antagonista del receptor para IL-1 que hace pico entre las 4 y 6 horas post-trauma. El aumento en los niveles del receptor soluble de IL-2 es más lento pero persiste por varios días. Estos niveles reflejan el patrón de liberación de las citoquinas primarias, y se pueden correlacionar con la severidad y el riesgo de complicaciones. Se observa un incremento significativo de IL-6 e IL-8 en las primeras 12 horas de reanimación, al igual que una casi inmediata (en minutos) activación de citoquinas quimotácticas (IL-8,

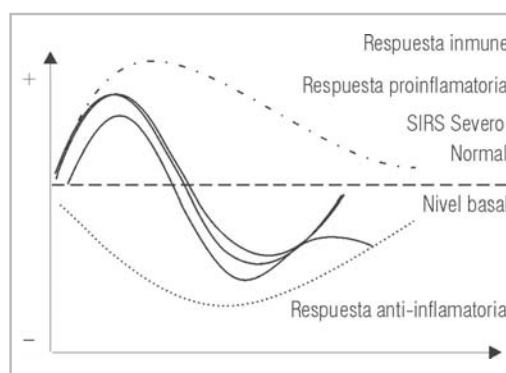


Figura 11. Representación esquemática de las posibles variaciones en la respuesta inmune (Tomado de Vincent 21).

péptido 78 derivados de células epiteliales activador de neutrófilos) y moléculas de adhesión solubles como sE-selectina y sP-selectina (19-21).

La tasa de infecciones graves en los pacientes severamente traumatizados o críticos, se debe en parte a la supresión de la función inmune innata y adquirida. El grado de inmunodepresión parece ser paralelo a la severidad de la lesión.

La marcada respuesta inflamatoria inicial se caracteriza por un incremento en la producción de citoquinas y quemoquinas pro-inflamatorias como factor de necrosis tumoral alfa e interleuquinas (IL-1B, IL-6, IL-8). Puede manifestarse como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, con compromiso cardiovascular (inestabilidad hemodinámica), lesión pulmonar aguda (SDRA), coagulación intravascular (CID) y disfunción multiorgánica.

Después del estado inflamatorio (SIRS) se produce un estado de inmunodepresión, con supresión de la expresión de citoquinas, que produce una alta susceptibilidad a las infecciones sistémicas, descrito por Roger Bone como síndrome de respuesta anti-inflamatoria compensatoria (CARS). En algunos pacientes coexiste la excesiva inflamación con una respuesta inmune deprimida conocida como síndrome de respuesta anti-inflamatoria mixto (MARS). Este compromiso inmune se puede demostrar en anergia a pruebas cutáneas, disminución en la producción de anticuerpos y disminución de la fagocitosis, que se correlacionan con el desarrollo de infecciones (Figuras 12, 13 y 14).

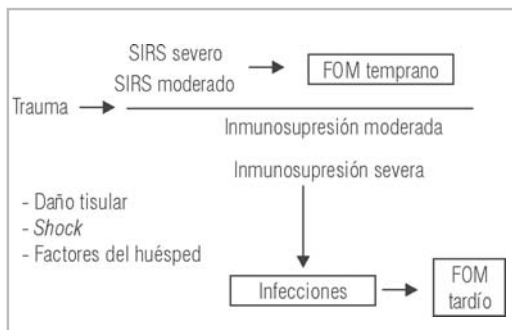


Figura 12. Papel de la hipoperfusión intestinal en SIRS y FOM temprano (9).

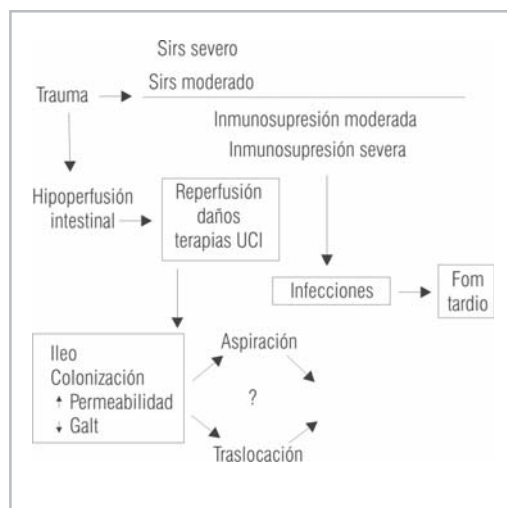


Figura 13. Concepto esquemático de la patogénesis del FOM post-trauma, resultado de la disfunción en la respuesta inflamatoria (9).

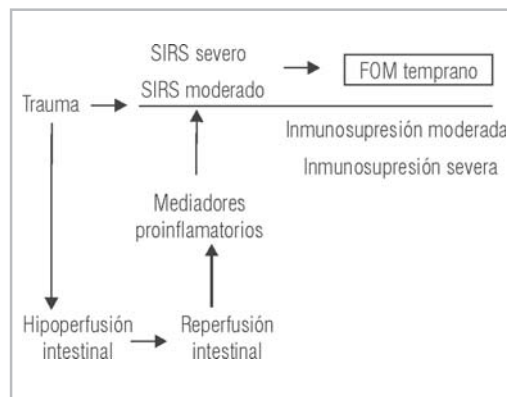


Figura 14. Papel de la hipoperfusión intestinal en las infecciones y la FOM tardía (9).

La respuesta inflamatoria observada en trauma es similar a la que se presenta en sepsis, *bypass* cardiopulmonar, golpe de calor, pancreatitis, falla cardíaca e inclusive en infarto de miocardio. Esta respuesta tiene dos componentes, el pro-inflamatorio y el anti-inflamatorio variando en magnitud y duración, entre eventos inflamatorios y de paciente a paciente.

La liberación local de mediadores pro-inflamatorios promueve la restauración del daño y la eliminación o control de la infección. En la primera fase o pro-inflamatoria en la que predominan citoquinas como el TNF, se liberan mediadores anti-inflamatorios que tratan de restablecer el balance entre el estado pro-inflamatorio y el anti-inflamatorio. En la segunda fase o pro/anti-inflamatoria, persisten citoquinas pro-inflamatorias y sus antagonistas como receptores solubles y citoquinas anti-inflamatorias (19-21).

La liberación de TNF es tan temprana como 30 minutos después del trauma o del *shock*, alcanzando el pico a las 2 horas post-trauma y retornando a los valores normales antes de 24 horas. El TNF alfa que se detecta después de 24 horas usualmente no es biológicamente activo; el incremento de una forma soluble de su receptor probablemente lo inactiva biológicamente. La IL-6 se eleva a partir de las 2 horas post-trauma y sus niveles permanecen elevados más de 24 horas después.

En contraste con la elevación temprana de las citoquinas pro-inflamatorias la elevación de las anti-inflamatorias es tardía. El factor transformante de crecimiento beta (TGF- β) no es detectable hasta 24 horas después del trauma, persistiendo hasta 72 horas posterior a la lesión. La administración de anticuerpos contra TGF- β restaura la depresión funcional de los macrófagos, que se observa de manera prolongada después del trauma.

La elevación de prostaglandina E2 que inhibe la inmunidad celular, ocurre en las primeras dos horas del trauma, logrando prevenirse la depresión de los macrófagos con la administración de inhibidores de la ciclo-oxigenasa como ibuprofén, así como con ácidos grasos omega 3 que también inhiben el metabolismo del ácido araquidónico.

El grado y duración de la respuesta inmune varía entre los pacientes, sin lograr restablecer en algunos ellos este balance inmune, con el riesgo de daño de órganos y de muerte. Un indicador de este estado es la relación entre los niveles de IL-10 y TNF, teniendo mortalidad mayor los que tienen una alta relación o poseen un mayor estado anti-inflamatorio, lo que indica que cierto estado inflamatorio es necesario para los mecanismos de defensa del huésped.

Los niveles de citoquinas pro-inflamatorias son más altos cuando ocurre *shock* y pérdida sanguínea con el trauma, que cuando ocurre sólo trauma; lo cual puede relacionarse con mayor hipoperfusión del lecho esplácnico que estimula la respuesta -inflamatoria.

Función orgánica durante el *shock*

Se sabe que hay disfunción cardíaca y ésta se manifiesta en falla circulatoria. Se dice que durante el infarto agudo del miocardio, la hipoperfusión y la isquemia miocárdica determinan la función cardíaca; el pronóstico está directamente relacionado con la magnitud del compromiso cardíaco, la pérdida del 40% del tejido miocárdico condiciona la aparición de *shock* cardiogénico, la producción de factores depresores del miocardio contribuyen a la disfunción cardíaca en el *shock* séptico e hipovolémico por isquemia pancreática e intestinal.

La hipotensión sostenida por rescate volumétrico inadecuado o por tardanza en la utilización de sustancias presoras en el corazón de pacientes diabéticos, hipertensos o con enfermedad arterioesclerótica ocasionan la aparición de isquemia miocárdica, aún cuando las cifras de presión de perfusión coronaria no se encuentren por debajo de los valores que son aceptables. La disminución de la densidad y afinidad de los receptores beta-adrenérgicos miocárdicos pueden disminuir la respuesta a catecolaminas endógenas y exógenas. La hipertensión pulmonar y el aumento de la postcarga de las cámaras derechas que se ven durante el *shock* séptico y el embolismo pulmonar, puede condicionar a disfunción cardíaca sobre todo cuando se asocia a síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA).

En el *shock* cardiogénico y séptico hay disminución de la complacencia ventricular. La rigidez ventricular del *shock* cardiogénico es ocasionada por isquemia, en el paciente séptico las causas no son muy claras pero se observa un mejor pronóstico en los pacientes con *shock* séptico que son capaces de producir dilatación ventricular. El aumento de la frecuencia respiratoria y del volumen minuto acompañan a todas las formas de falla circulatoria, una respuesta defensiva también a la acidosis, la hipoxia y el *shock*.

El trabajo respiratorio aumenta el consumo de oxígeno por la musculatura respiratoria. En los momentos que existe hipoperfusión tisular en otros órganos disminuye la disponibilidad de oxígeno y es por eso que se debe insistir en ventilación mecánica en *shock* antes que existan parámetros de insuficiencia respiratoria, además el compromiso miopático intrínseco característico de algunos tipos de *shock*, como el séptico, contribuyen a la disfunción respiratoria que se observa en el paciente.

A nivel renal la perfusión se compromete; en la falla circulatoria aumenta el tono arteriolar eferente, compensando la disminución del flujo glomerular y manteniendo la filtración glomerular hasta que es sobrepasado y se produce la falla renal. En el *shock* cardiogénico la dilatación de la aurícula izquierda produce liberación del factor natriurético atrial que sirve como protector. Sin embargo, hay disminución de la presión de perfusión renal, la cual puede también llevar a falla renal; la apertura de circuitos arteriovenosos con disminución del flujo capilar nutricional, juega un papel muy importante en la falla renal del *shock* distributivo o séptico,

la rabdomiólisis y la utilización de nefrotóxicos, medios de contraste y antibióticos pueden contribuir parcialmente a la disfunción renal del *shock*. El hígado que es uno de los órganos metabólicos y uno de los centros depuradores más importantes del organismo, lleva a isquemia centro-lobulillar que será más o menos grave dependiendo de la severidad del *shock*, observándose elevación de las transaminasas en el *shock* hipodinámico severo.

En el *shock* séptico se observa colestasis con aumento de bilirrubinas y fosfatasa alcalina normal o un poco elevada. Puede reflejar alteraciones en la función canalicular que es causada por las toxinas bacterianas. El flujo esplácnico se compromete de forma temprana y en cualquier causa de falla circulatoria a medida que éste se redistribuye hacia órganos más importantes, la lesión intestinal isquémica y reperfusión causan íleo paralítico temprano, se altera el mecanismo de defensa de barrera y es cuando ocurre la traslocación bacteriana.

Las alteraciones en el sistema de coagulación son frecuentes, sobre todo en el *shock* séptico y en el traumático. Hay trombocitopenia que se observa en la

Tabla 1

CAMBIOS DEL SISTEMA INMUNE EN TRAUMA

Alteraciones específicas del sistema inmune

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Linfopenia - Relación CD4: CD8 menor de 1 - Disminución de la proliferación de células B y T - Disminución de la actividad de células T asesinas naturales - Disminución de la actividad de IL2, IL3, interferón gamma | <ul style="list-style-type: none"> - Disminución de la expresión de receptor de IL2. - Aumento de la producción de IL1, IL4, IL10. - Disminución de la activación de HLA, DR. - Disminución de la reactividad de pruebas cutáneas de hipersensibilidad |
|--|--|

Alteraciones de funciones no específicas del sistema inmune

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Monocitosis - Aumentan los niveles plasmáticos de IL6 (TNF alfa) - Aumenta la síntesis de proteínas de fase aguda - Disminuye la producción de IL-1 por macrófagos | <ul style="list-style-type: none"> - Aumenta el nivel plasmático de PGE2 producido por macrófagos - Disminuye la función granulocítica (quimiotaxis-fagocitosis) |
|---|--|

mayoría de los pacientes sépticos y representa un fenómeno mediado inmunológicamente. Así mismo se puede observar que con la reanimación hay hemodilución que puede ocasionar trombocitopenia y prolongación de los tiempos de coagulación. La activación de la cascada de coagulación se observa en el *shock* séptico y en el traumático por factores tisulares con lesión endotelial y por toxinas bacterianas con una aparición de coagulación intravascular diseminada y disminución del fibrinógeno con evidencia de productos de degradación del mismo. La mayoría de los pacientes en *shock* muestra algún grado de compromiso neurológico con alteración del estado mental por hipoperfusión, hipoxemia, alteraciones electrolíticas y ácido-básicas. La alcalosis respiratoria puede llevar a mayor hipoperfusión cerebral por disminución del flujo cerebral. La presión de perfusión cerebral llega a valores críticos donde se puede ocasionar isquemia cerebral en las zonas de irrigación limítrofe de la corteza y de la médula espinal (12).

La disfunción orgánica en *shock* se producirá como consecuencia de las alteraciones microcirculatorias, endoteliales e inmuno-inflamatorias que se asocian a isquemia e hipoxia celular y mitocondrial.

Conclusión

Finalmente, el estado de *shock* se define como una condición en la cual la microcirculación falla en mantener el aporte de oxígeno y los nutrientes necesarios para un metabolismo celular dicha falla de la microcirculación ocurre como consecuencia de alteraciones primarias en la microcirculación y secundaria a alteraciones en la macrocirculación. Las alteraciones en la macrocirculación pueden ser originadas en la incapacidad del corazón para bombear sangre, en alteraciones de la capacidad vascular en donde se producen alteraciones de distribución del volumen intravascular, entre un volumen que se encuentra con capacidad de generar presión y por lo tanto retorno venoso, y un volumen que se encuentra residual en el espacio intravascular y no ejerce ninguna tensión. Un tercer componente, el volumen intravascular, se puede encontrar comprometido y por lo tanto reduciendo el volumen circulante efectivo.

Existen mecanismos compensatorios comunes a estas alteraciones de perfusión que se caracterizan por una respuesta neuroendocrina y humoral en la cual hay una reacción inicial de defensa que trata de proteger a los tejidos con hipoactividad y movilización de sustratos, y una respuesta posterior de hipermetabolismo que busca limitar el daño. Esta respuesta neuroendocrina no es aislada, pues se acompaña a la vez de mecanismos inflamatorios e inmunológicos que conllevan las complicaciones finales del *shock*, la disfunción orgánica y la muerte. A su vez, la respuesta inflamatoria lleva en paralelo alteraciones en la coagulación como estados de hipercoagulabilidad y disminución de la fibrinólisis como consecuencia de procesos activos de inflamación y disfunción endotelial.

El *shock* es una condición de colapso microcirculatorio que conlleva un aporte inadecuado de oxígeno a las células y sus mitocondrias como consecuencia de alteraciones intrínsecas de la microcirculación o extrínsecas a nivel de la macrocirculación y de la bomba, que se acompaña de una respuesta neuroendocrina e inflamatoria que producen alteraciones inmunológicas y de la coagulación.

Bibliografía

1. Walley K R, Wood L. Shock. Hall J, Schmidt G, Wood L, Principles of Critical Care. Mc Graw Hill, 1998. p. 277-302.
2. Bogolioubov A Keefe, Circulatory Shock. Critical Care Clinics. 2001; 17 (3): 697-719.
3. Wizorek JJ, Buchman TG, Organ-organ interactions in multiple organ failure. Mechanisms of organ dysfunction in critical illness. Jean-Louis Vincent. Series Editor, 2002. p. 159-171.
4. Silbernagl S, et al. Atlas de bolsillo de Fisiología. Stefan Silbernagl, Quinta edición; 2001.
5. Sielenkamper AW, Ellis CG, Kviety P. The microcirculation in sepsis. Mechanisms of organ dysfunction in critical illness. Jean-Louis Vincent Series Editor; 2002. p. 191-202.
6. Buirago R. Síndrome de bajo gasto cardíaco. Tópicos en Cuidado Intensivo. Editores Dr. Ricardo Buirago y Dr. Marco Perafán; Acta Colombiana de Cuidado Intensivo. 1999. p. 85-96.
7. Poole-Wilson PA, Colucci WS, Bassie BM, Chatterjee K, Coast AJS. Heart Failure. Scientific Principles and Clinical Practice. Churchill Livingstone Inc; 1997.
8. Laverne XM. Derangements in cellular oxygen metabolism. mechanisms of organ dysfunction in critical illness. Jean-Louis Vincent Series Editor; 2002. p. 52-56.

9. Rosenthal MH. Management of cardiogenic, hyperdynamic and hypovolemic shock. ASA; 1998. p. 165-80.
10. Merin RG. Positive inotropic drugs and ventricular function. Ventricular function. Society of Cardiovascular Anesthesiology. 1995. p. 182-212.
11. Rodriguez Robert M, Rosenthal Myer. Etiology and patho-physiology of shock. Critical Care Medicine, Perioperative Management, Lippincott Williams and Wilkins; 2002. p. 192-205.
12. Boyle EM Junior, MD, Morgan E.N., MD, Verrier E.D., MD. The endothelium Disturbed: The Procoagulant Response. Society of cardiovascular anesthesiologist, 2000: 79-89.
13. Szabó C., Cytopathic hypoxia in circulatory shock: the role of poly (ADP ribose) synthetase activation. Mechanisms of organ dysfunction in critical illness. Jean-Louis Vincent Series Editor, 2002: 40-47.
14. Vallet B, Wiel E, Rodie-Talbére P. Endothelial cell dysfunction and abnormal tissue perfusion. Mechanisms of organ dysfunction in critical illness. Jean-Louis Vincent Series Editor; 2002. p. 175-186.
15. Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. Critical Care Med; 1999; 27(7): 1369-1375.
16. Gómez A. Cuidado intensivo y trauma. Choque. Editorial Distribuna; 2002. p. 1-35.
17. Eugene P.Ceppa, BA, Katherine C. Fuh, MS, Gregory B. Bulkley. Mesenteric hemodynamic response to circulatory shock. Current Opinion in Critical Care 2003; 9: 127-131.
18. Patiño JF, Metabolismo, Nutrición y Shock en el paciente quirúrgico. 3er edición
19. Faist E, Angele MK, Zedler S. Immunoregulation in shock, trauma, and sepsis. Update in intensive care and Emergency Medicine 31 Springer 2000. p. 312-333.
20. Sherwood ER, Koutrouvelis A. Trauma-induced immunosuppression Pathogenesis and treatment. Year book of Crit Care Med; 2000. p. 51-61.
21. Vincent JL. The immune response in critical illness: excessive, inadequate or disregulated. Update in Intensive Care and Emergency Medicine 31. Springer; 2000. p. 12-21.