

BASES FISIOLÓGICAS DE LA CLÍNICA Y DEL TRATAMIENTO DEL SHOCK

CARLOS GUILLERMO DEL BOSCO

División Terapia Intensiva, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

Resumen Los estados de shock ocurren cuando el sistema circulatorio no puede sostener un estado de perfusión celular adecuado y el aporte de nutrientes a los tejidos se reduce a niveles críticos. Si esta condición no es compensada rápidamente suele desarrollarse daño celular irreversible y disfunción orgánica múltiple. En los shock hipovolémicos, cardiogénicos y vasculares obstructivos la resistencia vascular sistémica está aumentada y la oxigenación arterial pulmonar disminuida. El shock distributivo es causado primariamente por una severa disfunción vasomotora que origina pérdida del tono arteriolar, aumento del lecho de capacitancia y trastornos distributivos del flujo. El gasto cardíaco y el volumen intravascular pueden estar disminuidos, ser normales o estar incrementados en presencia de hipotensión en el shock distributivo. El patrón característico de la función cardíaca en el shock séptico consiste en reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda y derecha, aumento de los volúmenes de fin de diástole y de fin de sístole de ambos ventrículos y volúmenes sistólicos normales.

Abstract *Physiological basis of the evolution and treatment of shock.* Shock occurs when the circulatory system fails to maintain adequate cellular perfusion, with widespread reduction in delivery of oxygen and other nutrients to tissues. Irreversible cellular injury and multisystem organ failure develop if the condition is not promptly remedied. In cardiogenic, hypovolemic and vascular obstructive shock, systemic vascular resistance is elevated and pulmonary artery oxygenation is decreased. Distributive shock is caused primarily by vasomotor dysfunction resulting in excessive venous pooling, loss of arteriolar tone, and redistribution of blood flow. Cardiac output and intravascular volume may be low, normal or increased in the presence of hypotension in distributive shock. The characteristic pattern of cardiac performance of septic shock is reduced left and right ventricular ejection fractions, increased end-diastolic and end-systolic volumes of both ventricles and normal stroke volumes.

Key words: nitric oxide, myocardial dysfunction, oxygen delivery, sepsis, shock

Se define al shock como un síndrome precipitado por el deterioro sistémico de la perfusión que genera hipoxia celular generalizada y disfunciones orgánicas que amenazan la vida. En los cuadros asociados a infección se destaca la llamada "particularidad séptica" condición en que la perfusión puede ser normal o supranormal. En sus formas hipovolémica, extracardíaca obstructiva (ej: taponamiento pericárdico) y cardiogénica, la hipotensión y el shock son causados por disminución del volumen minuto (VM) y alteración primaria de la disponibilidad de O_2 (DO_2). En el shock séptico menos del 10% de los pacientes presentan bajo gasto y en la mayoría el shock es causado por vasodilatación periférica con disminución de la resistencia vascular sistémica. El O_2 no es almacenado por los tejidos (salvo la oxihemoglobina de los miocitos) y el metabolismo oxidativo depende del DO_2 y en la mayor parte de los tejidos el consumo de O_2 (VO_2) está determinado por la demanda y no por la dis-

ponibilidad. Si el DO_2 disminuye (trastorno primario de la disponibilidad) y la demanda es constante, el VO_2 se mantiene estable hasta que la extracción es máxima. Por debajo de un nivel crítico de DO_2 el VO_2 disminuye y se hace dependiente del DO_2 y se origina un déficit en la oxigenación que genera anaerobiosis, aumento en la producción de lactato y acidosis metabólica. Si el déficit es importante o prolongado disminuyen los fosfatos intracelulares de alta energía y se deterioran las bombas de transporte iónico transmembrana. El colapso energético genera despolarización y pérdida de la integridad de las membranas, edema celular, alteraciones del calcio intracelular y muerte celular.

En el trastorno séptico, el DO_2 y VO_2 son normales o supranormales y el déficit de O_2 está presente a pesar de DO_2 supuestamente adecuada. Se discuten diversas hipótesis para explicar este fenómeno: a) deterioro de la extracción periférica, b) dependencia patológica de la DO_2 , c) trastornos distributivos de la perfusión y d) deterioro de la función mitocondrial. La afinidad de la hemoglobina (Hb) por el O_2 también se modifica en el shock en relación con cambios en la temperatura, CO_2 , 2,3 difosfoglicerato y concentración de hidrogeniones. La DO_2

Dirección postal: Dr. Carlos G. Del Bosco, División Terapia Intensiva, Hospital de Clínicas José de San Martín, Avda. Córdoba 2351, Buenos Aires, Argentina.

Fax: 54-1-961-1017

depende de la Hb, PaO₂, SaO₂ y VM. El VM a su vez se vincula con la frecuencia cardíaca, la precarga, la postcarga y la contractilidad. El manejo de la precarga es decisivo en los cuadros de shock dado que el volumen de fin de diástole (VFD) es el principal determinante de la fuerza contrátil. En clínica se utiliza la presión de fin de diástole (PFD) como una aproximación al VFD. La relación entre VFD y PFD depende de la compliance diastólica ventricular que puede deteriorarse sensiblemente en isquemia e hipertrofia miocárdica. Esto implica que presiones venosas centrales o de enclavamiento aparentemente normales, podrían no excluir precargas inadecuadas como causa de shock. El retorno venoso (RV) se reduce en hipovolemia y el tono vasomotor venoso, determinante del volumen del lecho de capacitancia, disminuye en el shock neurogénico y anafiláctico. El aumento de las presiones intratorácicas, visible en pacientes con neumotórax, ventilación positiva intermitente y presión positiva espiratoria, también disminuye el RV y modifica la interacción ventricular al modificar la geometría de las cámaras por desplazamiento del septum.

En estadios iniciales es usualmente posible identificar la causa primaria del shock y la precocidad y certeza del diagnóstico son fundamentales para el pronóstico. Si el cuadro inicial evoluciona se pierde la nitidez inicial y comienza el "overlap". Los eventos subcelulares de mayor importancia (despolarización de membranas y disfunción de las bombas iónicas) son muy similares en todas las formas de shock y las disfunciones orgánicas también se superponen (ej: depresión miocárdica del shock séptico y bacteriemia y endotoxemia del shock hemorrágico).

En la evolución se diferencian tres estadios: 1) sin daño en órganos vitales y de buen pronóstico, 2) con daño microvascular y celular y recuperación problemática por daño de uno o más órganos y 3) tardío, con daño irreversible en órganos vitales, deterioro de la maquinaria oxidativa y muerte inevitable. En emergencia se activan respuestas fisiológicas compensadoras que tienden a preservar la perfusión cerebral y cardíaca a expensas de la esplácnica, muscular y cutánea, a aumentar el VM y a recuperar el volumen intravascular efectivo mediante vasoconstricción y relleno transcápicar. Los sistemas presores autonómico, renina-angiotensina y arginina-vasopresina sostienen los intentos de compensación hemodinámica. El relleno transcápicar se relaciona con fenómenos hidrostáticos y osmóticos. La vasoconstricción precápicar disminuye la presión microvascular y la liberación de glucosa al intersticio aumenta el volumen y la presión intersticial, ambos mecanismos aumentan el volumen intravascular.

En la refractariedad del estadio tardío se reconocen seis fenómenos responsables: 1) descompensación vasomotora periférica por vasodilatación de los esfínteres

precapilares asociada a sobreliberación de óxido nítrico (NO) y prostaglandinas y deplección adrenérgica, 2) interacciones neutrófilo-endotelio favorecidas por la activación de moléculas de adhesión (selectinas, ICAM, integrinas) con aumento de la permeabilidad microvascular y obstrucción por agregados de leucocitos y plaquetas, 3) alteraciones de la deformabilidad de los eritrocitos (atribuida a peroxidación de los lípidos de membrana), 4) despolarización celular (vinculada a disminución del ATP intracelular), 5) falla cardíaca por isquemia y acción de factores depresores y 6) bradicardia paradójica por activación vagal.

La fisiopatología del shock séptico (SS) ofrece información sobre algunos de estos mecanismos. El insulto infeccioso origina respuestas humorales (activación del sistema del complemento y de la cascada de la coagulación) y celulares (activación de macrófagos, monocitos y neutrófilos). La sepsis y el SS se entienden como una disregulación de la respuesta inmune que genera un desbalance entre citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias. Se describen dos trastornos principales: 1) depresión miocárdica y 2) injuria microvascular. El TNF y la IL-1 son las más importantes citoquinas inflamatorias, el TNF a su vez estimula la liberación de citoquinas secundarias y activa la coagulación y la IL-1 genera hipotensión mediada por NO, PAF y prostaglandinas. Las interleuquinas 4, 10 y 13 son algunas de las citoquinas antiinflamatorias. El 40% de los pacientes sépticos presenta SS y éstos cuando están adecuadamente hidratados tienen aumento del VM, de la tensión arterial diferencial y descenso de la tensión arterial media. Con la evolución el VM disminuye a pesar del uso de inotrópicos y en estadios avanzados es evidente el deterioro de la contractilidad con limitación de la eyección sistólica y disfunción diastólica con limitación de la capacidad de llenado. En los sobrevivientes la contractilidad sistólica disminuye y hay aumento compensador del volumen diastólico (mayor compliance) y la eyección sistólica se normaliza en 10 días. En los no sobrevivientes hay disfunción diastólica, falta de dilatación compensadora y también deterioro de la contractilidad. La disminución del volumen sistólico por llenado inadecuado tiene tanta importancia como la disminución por contractilidad inadecuada.

Se proponen diversas hipótesis para explicar la cardiopatía séptica: 1) acción directa del TNF e IL-1, 2) retención leucocitaria en la microcirculación coronaria y daño endotelial, 3) activación por citoquinas de la NO sintetasa inducible endotelial y miocítica con sobreliberación de NO, deterioro del transporte de electrones, disminución del calcio intracelular y caída de la contractilidad, 4) activación leucocitaria, daño por radicales libres y edema y necrosis en banda y 5) flujo heterogéneo con hipoxia en parches análogo a la cianosis moteada de los enfermos con SS terminal.

La elevada mortalidad del cuadro, persistente a pesar del sostén vital muy sofisticado y los interesantísimos descubrimientos relacionados con la patología, han originado diversas estrategias terapéuticas experimentales. Ninguna de las nuevas alternativas ha demostrado a la fecha utilidad clínica en estudios controlados. Se propone: 1) limitar la respuesta, 2) estimular la reacción del huésped. La limitación de la respuesta se intenta mediante: a) bloqueo de endotoxinas utilizando anticuerpos, scavengers (lipoproteínas de alta densidad) y antibióticos catiónicos (polimixina), b) acciones anti-TNF con anticuerpos monoclonales, corticoides y pentoxifilina, c) antagonistas de los receptores de IL-1 y PAF, d) antiinflamatorios esteroides, no esteroides y ketoconazol (inhibidor de la síntesis del tromboxano), e) citoquinas antiinflamatorias (IL-4, IL-

10), f) antioxidantes (n-acetil cisteína), g) inhibidores de la NO sintetasa (análogos de la L-arginina) y h) remoción de mediadores mediante hemofiltración.

El estímulo de la reacción del huésped se ha intentado con el factor estimulante de colonias de granulocitos. El fracaso en las pruebas clínicas de terapéuticas basadas en mecanismos demostrados llama mucho la atención. J. Vincent ofrece las siguientes explicaciones: 1) los agentes estudiados son inefectivos, 2) existen fenómenos compensadores, todavía desconocidos, que neutralizan la intervención, 3) la dosis y el momento de la indicación serían cruciales, 4) las poblaciones estudiadas son demasiado heterogéneas, 5) se enfatiza demasiado en valorar la mortalidad y 6) es poco probable que un solo agente sea beneficioso.

The lesson of our brief survey of American legal tools for responding to rapid change in biology and medicine is clear: Less is more, slow and steady wins the race, half-a-loaf is better than a whole one. Given our present legal institutions and any that seem likely to emerge, the soundest response to a social issue posed by medical advance is to begin by assuming that no legal response is necessary. Lawyers and fearful persons can always conjure up catastrophes. Given the costs and perils of legal involvement, lawmakers should refrain from acting until it is plain that a real problem, not a hypothetical one, exists and that the certain costs of legal involvement will not be greater than the costs of the problem to be solved.

La lección que surge de nuestro breve informe sobre las herramientas legales de EE.UU. para responder al cambio tan rápido en biología y medicina es muy clara. Menos es más, despacio y constante gana la carrera, algo es algo, peor es nada. Dadas nuestras actuales instituciones legales y cualquier otra que pueda surgir, la respuesta más atinada a un tema social planteado por un avance médico es empezar por considerar que ninguna respuesta legal es necesaria. Los abogados y las personas temerosas siempre pueden evocar catástrofes. Dados los costos y peligros de toda actuación legal, los legisladores deberían desistir de toda acción hasta que se vea claramente que existe un problema *real*, no hipotético, y *que* los costos del procedimiento legal no superarán los costos del problema a resolver.

Roger B. Dworkin

Limits. The role of the law in bioethical decision making. Bloomington: Indiana University Press, 1996, p 169