

## SHOCK HEMORRÁGICO

PEDRO GARCÍA BARRENO \*

\* Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. pgbarreno@insde.es.

### INTRODUCCIÓN

La situación que sigue a un traumatismo grave ha sido percibida, indudablemente, desde hace siglos y, probablemente, asociada en la mente de los observadores con el proceso hacia la muerte. Ambroise Paré indicó, en el año 1575, que este estado premonitorio al que denominó *commoción*, estaba causado «por la caída de un cuerpo desde un lugar elevado sobre una superficie dura, o por traumatismos causantes de contusiones como los provocados por una piedra, una lanza o un proyectil de artillería, o por el efecto de este al caer cerca de un cuerpo, o por cosas similares». *Shock* es, en esencia, una historia de supervivencia; un forcejeo de un organismo en una situación adversa para preservar sus tejidos y órganos más vitales. Una historia de ataque y defensa, de ganancia y pérdida, de un caleidoscopio de maniobras para mantener la vida.

Los hallazgos clínicos que, en conjunto, se denominan shock, han sido referidos en las diferentes épocas con una variedad de denominaciones. Entre las más antiguas se encuentra «colapso»; se corresponde con la palabra latina *conlapsus*, utilizada por Plauto, Virgilio y Celso para hacer referencia a situaciones desencadenadas por causas muy variadas, físicas —traumatismo— o mentales —aflicción. Dos mil años después, W. S. Savoy escribía, en 1860 y en un libro de Cirugía general, un capítulo titulado «*Collapse and the general effects of shock upon the system*» en el que distinguía entre «colapso» y «síncope» como dos formas de shock.

La palabra *shock* fue usada por primera vez en medicina y en lengua inglesa, en la traducción —A

*Treatise of Reflections Drawn from Experience with Gunshot Wounds*— realizada por un autor desconocido en 1743, de la segunda edición del libro *Traité ou réflexions tirées de la pratique sur les playes d'armes à feu*, escrito por el cirujano francés Henri F. LeDran: «The Bullet [...] thrown by the Gun power acquires such rapid force that the whole Animal Machine participates in the *Shock* and Agitation». Debe señalarse que *shock* no fue la traducción de la palabra francesa *choc*. El traductor utilizó la palabra *shock* en doce ocasiones y para referirse, indistintamente, a los términos franceses: *saisissement*, *secousse*, *commotion* y *coup*; que significan, respectivamente, «sobrecogimiento, impresión violenta» (*violent impression*), «sacudida» (*jolt*), «conmoción» (*commotion*) y «golpe» (*a blow*). La palabra tuvo un significado diferente del actual: el efecto inmediato de la sacudida que resulta de la desaceleración brusca de un cuerpo, o la transferencia repentina de energía cinética desde un objeto en movimiento a un cuerpo en reposo. De una u otra manera, el término *shock* fue rápidamente incorporado y universalizado: T. Woolcomb (en 1770), John Hunter (en 1776), Thomas Latta de Leith (en 1795), J. Abernethy (en 1804) y otros muchos.

Edwin A. Morris atribuyó a George J. Guthrie haber utilizado la palabra *shock* por vez primera en el contexto actual de shock hemorrágico, en su tratado *On Gunshot Wounds of the Extremities*, publicado en 1815. Sin embargo, han sido abundantes los términos alternativos sugeridos: Arnold Gesell (en 1918), «hipodromía traumática»; M. E. Kirmisson (en 1918), «toxemia traumática», Jean Quénu (en 1918), «síndrome depresor», o Walter B. Cannon (en 1919), «exemia».

Pronto comenzaron los estudios sobre situaciones de shock y otras condiciones similares que acompañan a patologías no traumáticas. William O'Shaughnessy, en el año 1831, describió la presencia de fracaso circulatorio grave en pacientes diagnosticados de cólera; Charles H. Fagge, en 1874, notó su presencia en pacientes en coma diabético, y A. Blum (en 1876) señaló la similitud del fracaso circulatorio que se asocia a patología bien diferentes como grandes quemaduras, hernia estrangulada o traumatismos. Pocos años después, Giulio Fano (en 1881) estudió el shock inducido por peptona, y J. Romberg y M. Päslér (1899) el fracaso circulatorio que acompaña a la infección aguda. John C. Warren, Profesor de Cirugía en Harvard, sintetizó el conocimiento hasta entonces disponible, allá por el año 1895, definiendo el shock como «un pausa momentánea en el acto de morir» (**Tabla I**).

Las posibilidades tecnológicas que brindó el cambio de siglo permitió el abordaje fisiopatológico del shock. Los estudios comenzaron con el registro continuo de las variaciones de la presión intraarterial inducidas por diferentes estímulos. Se describió el efecto inhibidor del nervio vago sobre el corazón, y se estableció la existencia de un centro vasomotor que controla el sistema circulatorio a través del sistema nervioso autónomo. George W. Crile, trabajando en el

*University College* londinense, publicó una detallada monografía —*An Experimental Research into Surgical Shock*— que recogía el primer estudio experimental detallado y fiable del shock. Al describir la respuesta de un animal en shock a una infusión endovenosa de suero salino fisiológico calentado, escribió: «Qué hizo la solución salina. Incrementó la presión venosa que, a su vez, llenó plenamente el corazón. Ello hizo que la víscera latiera con más fuerza y expulsara mayor volumen de líquido—sangre y solución salina— para nutrir los centros vitales exhaustos y llevar la sangre remanente a los pulmones para su función respiratoria». Su concepto de la importancia de la presión venosa como determinante del gasto cardíaco, su reconocimiento de que en el shock la presión venosa está disminuida y que puede recuperarse mediante la infusión de solución salina calentada y que el corazón responde a ello incrementando el volumen de sangre eyectado, son ideas plenamente aceptadas por el clínico moderno. Respecto a estas dos hipótesis —agotamiento vasomotor con estancamiento de la sangre en las grandes venas vs vasoconstricción como hipótesis causales del deterioro—, Thasa L. Pike et al. demostraron que el fracaso vasomotor no era la causa primaria del shock, y Yandel Henderson remachó la importancia de la presión venosa, del «retorno venoso» en terminología actual.

«A manifestation of a rude unhinging of the machinery of life»  
(Samuel D. Gross, 1872).

«A momentary pause in the act of dead»  
(John C. Warren, 1895).

«Wound shock: The clinical condition which follows an injury producing depressed vitality, associated with lowered blood-pressure, deficient circulating fluid, diminished intracellular oxygenation and reduced body temperature»  
(Ernest M. Cowell, 1928).

«A state involving the entire organism, characterized by a generalized impairment of the circulation, and caused by any form of stress or injury which reduces the output of blood from the left ventricle of the heart to a level below that needed for normal cellular function and metabolism»  
(Henry A. Davis, 1949).

«A state of reduced tissue perfusion leading to generalized cellular hypoxia and vital organ damage»  
(Alan P. Thal, 1971).

**Tabla I.** Definiciones del estado de shock.

El nuevo siglo también abrió un debate terapéutico. James Paget recomendó (en 1863) inyecciones subcutáneas de morfina como antídoto del shock. G. K. Groening estableció, en 1885, que el «shock se debe a fatiga por agotamiento de la medula espinal, consecuencia del estímulo intenso de los nervios sensitivos o de la concusión directa de estructuras nerviosas centrales». Recomendó reposo y alcohol, y también, con otros, estricnina, que causaba convulsiones tónicas, posiblemente preferibles a la postración y flacidez del shock. Cuando Frederick Treves escribió (en 1899) la segunda edición de su *Intestinal Obstructions*, el único fluido administrado a pacientes deshidratados por vómitos eran enemas ocasionales; y George Makins, en su *Surgical Experience in the Boer War*, refiere que el shock se trataba mediante la administración de estimulantes y, en casos graves, con inyección intravenosa de líquidos.

En 1910, Henry H. Dale y P. P. Laidlaw demostraron experimentalmente que la histamina producía un fracaso circulatorio; un trabajo que representó el punto de partida de la «teoría tóxica» del shock (A. Berthelot, en 1918; Virgil H. Moon, en 1938, o John Scudder, en 1940). Frente a ello, A. R. Short había sugerido, en el año 1913, que la oligohemia era la causa más probable del shock; «teoría hipovolémica» que fue ratificada por Erlanger J. Gasser et al. (en 1919) en animales de experimentación y por G. Keith (en 1919) en humanos, en los casos de shock traumático. Y en 1917, W. B. Cannon documentó una correlación entre hipotensión arterial sistémica y reducción de la reserva alcalina debida a la acumulación de ácidos fijos, como el ácido láctico, secundaria a un transporte defectuoso de oxígeno a los tejidos. Cannon definió el shock traumático como una discrepancia entre el volumen de sangre circulante y la capacidad vascular. Sin embargo, sobre la base de las observaciones en heridas de guerra de que la retirada de un torniquete tras intervenir un miembro masacrado se seguía de un shock progresivo y que la amputación del miembro antes de retirar el torniquete aseguraba la supervivencia del herido, Cannon y William M. Bayliss diseñaron, en el año 1919, un modelo experimental con el objetivo de contestar a la pregunta de si la muerte debida a aplastamiento o a graves destrozos tisulares está causada por agentes tóxicos liberados del tejido agredido o por la pérdida de fluido en el lugar de la lesión. Los resultados obtenidos, interpretados a la luz de los trabajos

de H. H. Dale (Premio Nobel de Fisiología o Medicina 1936) con histamina, condujeron a la conclusión de que el factor dominante en el shock traumático era la liberación de materiales tóxicos en la circulación sistémica, lo que Cannon recogió en su monografía de 1923. Por su parte, Edwin M. Cowell escribía en la *Revista de la Asociación Médica Americana* (JAMA; 1918): «*The name "wound shock" is suggested in order to avoid the confusion which arises, even among medical officers, if the word "shock" alone is used. The term "surgical shock" used in connection with the reaction of the body to wound injury is also to be deprecated*».

Ya en el periodo de entreguerras, Dallas B. Phemister en 1928 y Alfred Blalock en 1930, demostraron que la hipovolemia podía explicarse por la pérdida de fluido intravascular en el área traumatizada. La teoría de Phemister-Blalock fue reelaborada por H. N. Harkins (a mediados de la década de 1930) a efectos de establecer su validez en aquellas formas de fracaso circulatorio secundario a quemaduras o peritonitis. Sin embargo, la debilidad de las explicaciones aportadas por las teorías tóxica e hipovolémica, dio pie a las investigaciones de N. E. Freeman en 1933 y de L. O'Shaughnessy y D. Slome en 1935, sobre la hiperactividad del sistema nervioso simpático y sobre un posible factor neurogénico en la patogénesis del shock traumático, respectivamente. El estado del arte en la materia fue compilado por H. A. Davis en *Shock and Allied Forms of Failure of the Circulation*.

Durante la Segunda guerra mundial, los aliados establecieron unidades específicas para estudiar los heridos en batalla y las víctimas de los bombardeos; e, inmediatamente después, Carl J. Wiggers presentó, en 1950, un modelo estándar de shock, y Owen H. Wangensteen expresaría la esperanza de que no habría de pasar mucho tiempo para que los fisiólogos jugaran un papel tan activo en la clínica como los patólogos. Los estudios señalaron que la causa principal de shock era la hemorragia y la pérdida de fluidos, que conduce a acidosis metabólica cuando la situación no se recupera de inmediato. La guerra de Corea supuso una mejora de las condiciones de tratamiento y de estudio, así como la aplicación de los conocimientos en la práctica civil; se instalaron unidades muy cualificadas y especializadas que, luego, se implantarían en diferentes hospitales civiles. La década de 1950 representó

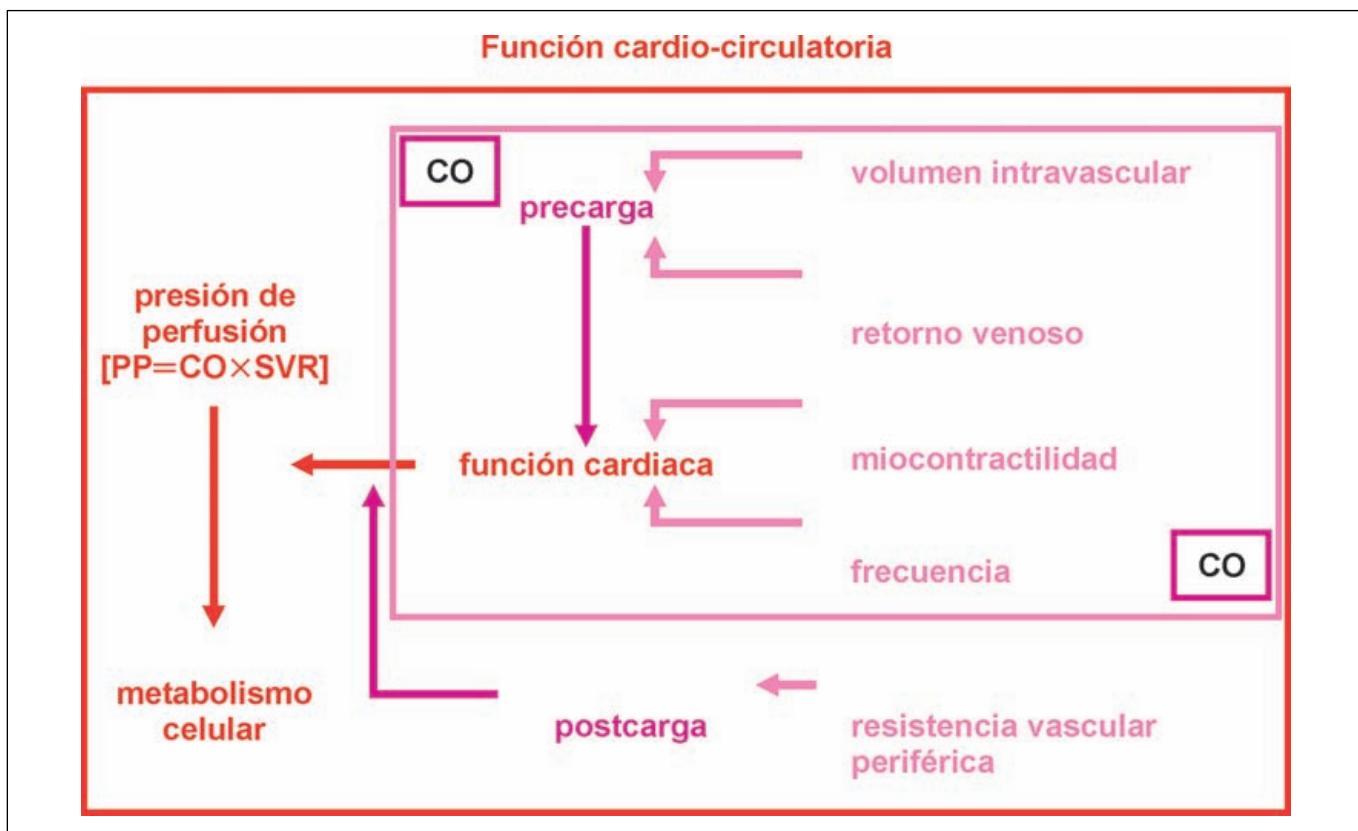
el clímax del interés por el shock; entidades gubernamentales —U.S. Army Medical Service, U. S. Navy— y civiles —Ciba Foundation, Council for the International Organizations of Medical Sciences, Federation of American Societies for biochemistry, biophysics, and molecular biology, o Josiah Macy conferences— se ocuparon del tema. Más tarde, la Guerra del Vietnam reclamó la atención sobre una «nueva» patología: pulmón de shock, pulmón húmedo postraumático o pulmón de Da Nang, atribuido, en parte, a las maniobras agresivas —administración de grandes cantidades de líquidos— de resucitación (Ver: F. W. Blaisdell et al, y F. D. Moore et al). A partir de entonces se considera que la hipoperfusión secundaria a shock hemorrágico va de la mano de una respuesta inflamatoria sistémica: hipoperfusión engendra inflamación, e inflamación engendra hipoperfusión. El clínico debe estar alerta a esta asociación.

## FISIOPATOLOGÍA BÁSICA DEL SHOCK

Los hechos distintivos del shock «quirúrgico» son la hipovolemia, que disminuye la presión de perfusión tisular y, como consecuencia de ello, la incapacidad de mantener un aporte adecuado de oxígeno a los tejidos. En resumen, hipotensión e hipoxia tisular.

### Control de la presión de perfusión y del transporte de oxígeno

El control de la circulación por el sistema nervioso es una acción refleja controlada en centros subcorticales. Sin embargo, es posible provocar respuestas circulatorias a partir de experiencias conscientes, e incluso condicionar mediante entrenamiento tales respuestas.



**Figura 1.** La función prioritaria del sistema circulatorio es vehicular la sangre a los territorios pulmonar para su oxigenación y sistémico para aportar el oxígeno allí captado a los tejidos. Ello se consigue mediante la distribución de un volumen adecuado a una presión eficaz. Esa presión de perfusión, que garantiza un metabolismo celular aeróbico, depende de dos variables: gasto cardíaco (CO, cardiac output) y resistencia vascular sistémica (SVR, systemic vascular resistance). La eficacia de la bomba cardíaca (CO) exige, a su vez, una capacidad contráctil o inotrópica del miocardio, y un volumen intravascular y su retorno efectivo a los ventrículos. La postcarga o resistencia a la eyección de la sangre por el corazón depende del estado de la red vascular periférica.

$$\Phi = \frac{dV}{dt} = \frac{\pi r^4}{8\eta} \frac{\Delta P}{L}$$

$\Phi$ : flujo.

$V$ : volumen de líquido que circula en la unidad de tiempo  $t$ .

$r$ : radio interno del segmento por el que circula el líquido.

$\eta$ : viscosidad dinámica del líquido.

$\Delta P$ : diferencia de presión entre los extremos del segmento.

$L$ : longitud del segmento.

La "ley" fue desarrollada de manera independiente, entre 1838 y 1839, por el físico e ingeniero alemán Gotthilf H. L. Hagen (1797-1884) y por el físico y médico francés Jean L. Poiseuille (1797-1869)

**Tabla II.** Ley de Poiseuille o ley de Hagen-Poiseuille.

Las dos variables principales involucradas en el control reflejo de la circulación son la presión sanguínea arterial y el volumen de sangre circulante; ambas deben mantener sus valores dentro de límites muy estrechos (**Figura 1**). Así, una presión arterial demasiado elevada puede provocar rupturas vasculares —por ej., hemorragia cerebral, accidente cerebrovascular o *stroke*— y, por el contrario, una hipotensión acusada puede producir desvanecimiento o, incluso, perturbar la función renal. Por su parte, cambios del volumen sanguíneo pueden alterar la presión y el flujo de acuerdo con la ley de Poiseuille (**Tabla II**). La presión en cualquier punto del sistema vascular es consecuencia del volumen de sangre y de la distensibilidad de la pared del vaso, en esa localización. Además, el volumen transportado por unidad de tiempo es el flujo, y, por ello, una función del volumen de sangre disponible.

Los ingredientes básicos para el control reflejo de la circulación son los mismos que para el control reflejo de los músculos somáticos y otros sistemas orgánicos. Deben identificarse tres componentes: una señal aferente o de entrada, un centro de procesamiento y un componente eferente o de salida. Además, el mecanismo está sometido a control por retroalimentación, de igual manera a como un termostato regula la temperatura de una habitación. Un incremento en la variable controlada —presión arterial— excita barorreceptores; ello inhibe determinadas neuronas medulares que reducen su descarga eferente simpática —excitadora— a la vez que incrementan la descarga eferente vagal

—inhibidora—. El resultado es bradicardia, disminución del gasto cardíaco y reducción de la resistencia vascular periférica; y todo ello restaura la presión arterial a sus valores normales. Un decremento de la variable ejerce el efecto contrario.

Receptores sensibles a la presión y al volumen sanguíneos —mecanorreceptores— o a la composición química de la sangre —quimiorreceptores—, se localizan en el corazón y en los vasos. Los barorreceptores o receptores de presión se ubican en las grandes arterias —algunos en los ventrículos—, donde pequeños cambios de volumen provocan grandes cambios de presión; y los receptores de volumen se localizan en regiones de baja presión como en las aurículas, donde pequeños cambios en la presión se siguen de grandes variaciones volumétricas. En cualquier caso, los mecanorreceptores se estimulan por distensión, por lo que responden indirectamente a la presión o al volumen intravasculares. Los quimiorreceptores son sensibles a cambios en la presión parcial de oxígeno arterial ( $\text{PaO}_2$ ), y, en menor medida, al pH y a la  $\text{PaCO}_2$ ; residen, principalmente, en el cuerpo carotídeo.

Mecano y quimiorreceptores se conectan, a través de fibras incluidas en los pares craneales IX y X, con un área de integración cerebral: formación reticular medular, en la médula oblonga. Otro conjunto de receptores que incluyen mecanorreceptores y posiblemente quimiorreceptores localizados principalmente en el corazón, tienen axones que se dirigen a la médula espinal con los nervios simpáticos; los cuerpos celulares están en ganglios de las raíces dorsales, y esta señal dorsal se refiere en ocasiones como señal simpática aferente. Los receptores centrales de las señales medular y espinal se conectan, a través de vías polisinápticas, a los nervios efectores que se distribuyen por el miocardio y por las fibras musculares lisas de la pared de los vasos de resistencia y de capacitancia del organismo.

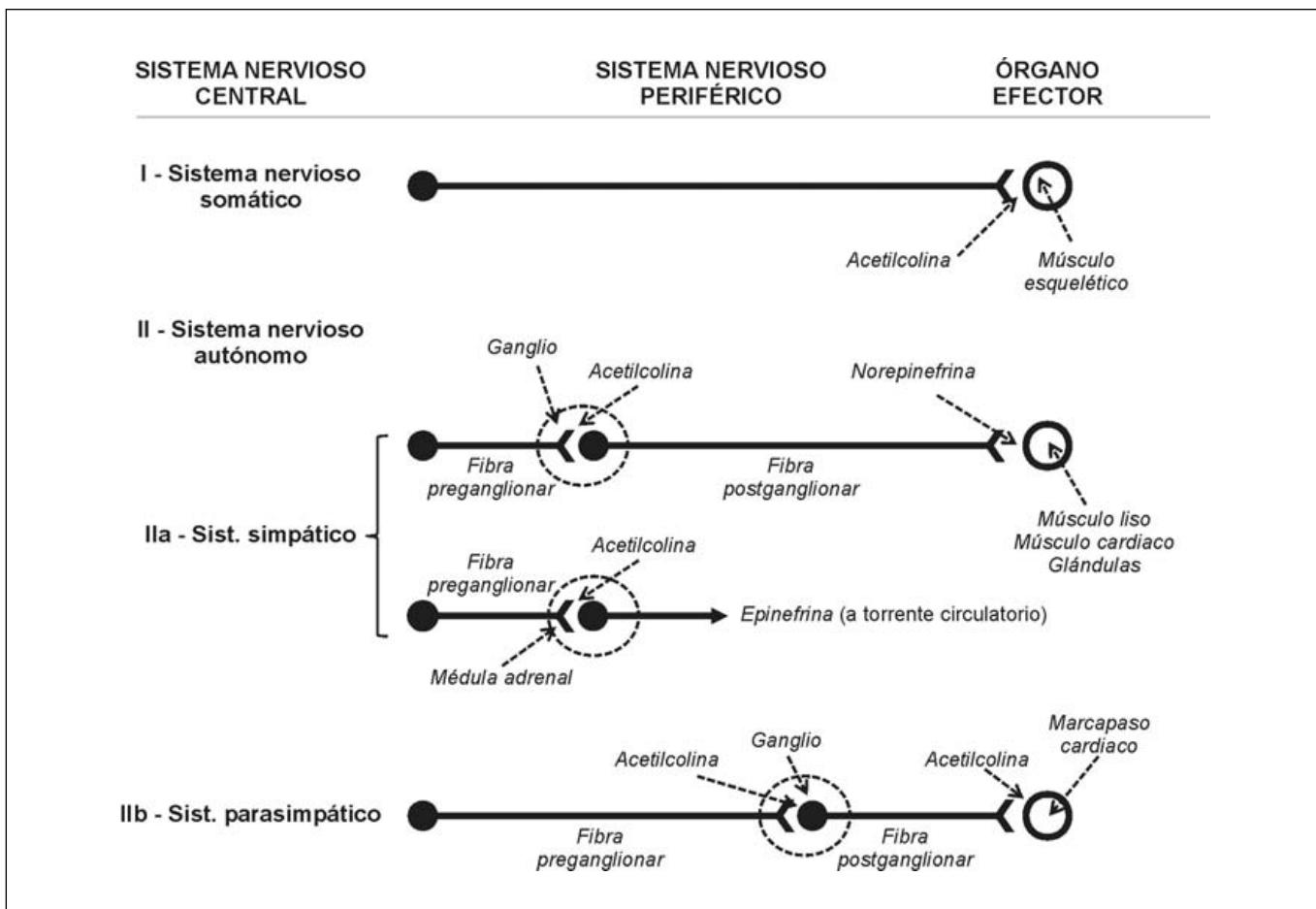
Las vías eferentes están integradas, principalmente, en el nervio vago —parasimpático— y tienen sus cuerpos celulares centrales en el n úcleo ambigu o y en el n úcleo motor dorsal, y en el sistema nervioso simpático, que abandona la médula espinal entre T1-L2. Los cuerpos celulares de las neuronas simpáticas preganglionares se localizan en los cuernos intermediolaterales de la sustancia gris medular; sus fibras nerviosas corren en los ramos blancos hacia los ganglios pre- y paravertebrales, de los que arrancan los nervios postganglionares. Nervios preganglionares

parasimpáticos que influyen sobre flujos sanguíneos locales, se dirigen hacia los vasos que irrigan las glándulas salivares, los vasos coronarios y cerebrales y los del pene.

El sistema nervioso autónomo consta de dos vías de salida desde el sistema nervioso central a órganos diana —corazón y vasos sanguíneos—: sistemas nerviosos simpático y parasimpático. Los axones emergentes sinapsan en ganglios periféricos; esos axones y los correspondientes cuerpos celulares se denominan neuronas preganglionares. En el sistema simpático los ganglios periféricos pueden ser pares —por ej., ganglio estrellado— y tienen una localización paravertebral, o impares —por ej., ganglio celiaco— que tienen una localización prevertebral. Las neuronas postsinápticas se denominan neuronas postganglionares, cuyos axones sinapsan con células de los

propios órganos diana, que para el aparato circulatorio son células musculares lisas de arterias, arteriolas, vénulas y de venas, y miocardiocitos. Otra diana indirectamente involucrada en el control neurocirculatorio son los adrenocitos, que secretan catecolaminas en el torrente circulatorio.

El segundo componente del sistema nervioso vegetativo —sistema parasimpático— contribuye a la regulación local de la circulación. El décimo par craneal o nervio vago tiene una participación muy importante en la regulación de la frecuencia cardiaca. Las neuronas preganglionares están en o cerca de los núcleos ambiguo y motor dorsal, y las neuronas ganglionares se localizan en el corazón. Ello hace que los axones postganglionares recorran trayectos extremadamente cortos para sinapsar con los miocardiocitos (**Figura 2**).



**Figura 2.** Mientras que la conexión entre el sistema nervioso somático (I) y sus dianas periféricas se efectúa de manera directa, el sistema nervioso autónomo (II) lo hace con escalas intermedias: ganglios. Las fibras efectoras del sistema somático y las fibras preganglionares del sistema autónomo, utilizan acetilcolina como neurotransmisor, que también utilizan las fibras efectoras del sistema parasimpático (IIb). El sistema simpático (IIa) emplea catecolaminas como señales efectoras.

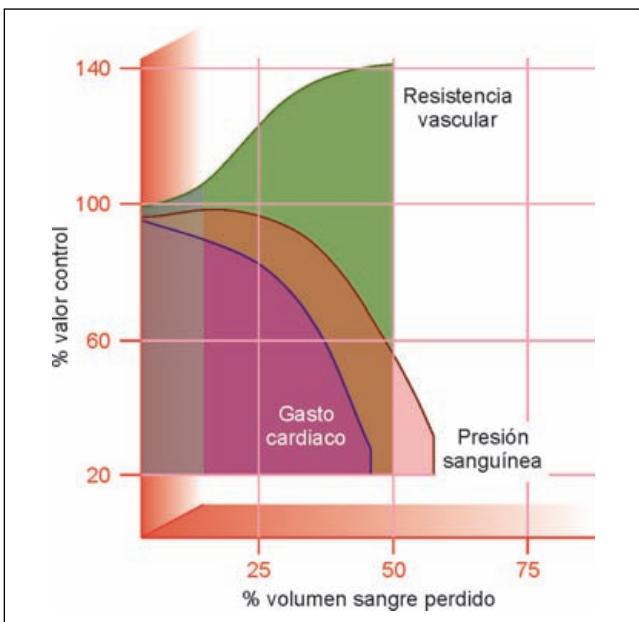
**Seno carotídeo.** El reflejo neurocirculatorio más estudiado es el reflejo del seno carotídeo. A finales del siglo XIX se demostró que una disminución en la presión en la arteria carotídea provoca un incremento en la presión aórtica y taquicardia. Este efecto se atribuyó a la isquemia cerebral subsiguiente a la caída en la presión arterial carotídea, y tal interpretación fue la prevalente hasta las investigaciones de G. Pagano y de Siciliano, quienes trabajaron de manera independiente en Nápoles y en Palermo, respectivamente. Sus investigaciones mostraron que la caída en la presión arterial carotídea provocaba taquicardia cuando ocurría en la arteria carótida común, pero carecía de consecuencias si acaecía en las ramas interna o externa, distal a la bifurcación carotídea, y demostraron que la isquemia cerebral no era factor determinante. Más aún, se dieron cuenta de la especial estructura de la bifurcación en la raíz de la arteria carótida interna: pared más delgada, excéntricamente dilatada con abundante tejido elástico y escasas fibras musculares lisas y, también, abundantes terminaciones nerviosas. Concluyeron que el efecto obtenido era iniciado en la bifurcación carotídea. El trabajo, publicado en una revista italiana de difusión restringida —*Archives italiennes de biologie*, 1900— fue ignorado por la mayoría de sus colegas, y la hipótesis de la isquemia cerebral prevaleció. Los resultados de los investigadores italianos fueron recuperados por Heinrich E. Hering, quién publicó, en el año 1924, que, en animales de laboratorio, la distensión del seno carotídeo causa bradicardia e hipotensión, mientras que la oclusión de la arteria carótida común provoca un efecto opuesto; ambas respuestas se abren mediante la sección del nervio que inerva el seno carotídeo —nervio de Hering—, una rama del nervio glosofaríngeo. Por su parte, la importancia reguladora del reflejo del seno carotídeo fue demostrada por Eberhard Koch, discípulo de Hering, en el año 1931. Las terminaciones nerviosas libres de la pared del seno carotídeo son mecanorreceptores sensibles a la presión arterial. Estos barorreceptores son, funcionalmente hablando, receptores sensoriales primarios ya que ellos mismos detectan, transducen y transmiten la información sensorial.

**Cuerpo carotídeo.** El elemento más importante en el metabolismo energético de la mayoría de los seres vivos es el oxígeno. El control de las condiciones que aseguran un nivel adecuado de este elemento básico lo lleva a cabo, en los mamíferos, un pequeño órgano de

naturaleza sensorial llamado cuerpo carotídeo, y cuyo papel relevante cumple gracias a su posición estratégica, justo al comienzo del sistema de irrigación cerebral. El cerebro se caracteriza por su alta sensibilidad a la privación de dicho sustrato metabólico; representando 1/15 del peso corporal, recibe 1/6 del gasto cardíaco y consume 1/5 del oxígeno total utilizado por el organismo. El cuerpo carotídeo reacciona a cambios en la presión parcial de oxígeno en la sangre arterial mediante cambios en el patrón de descargas de las fibras sensoriales que lo inervan: una disminución en la  $\text{PaO}_2$  ocasiona un incremento de actividad que se traduce en hiperventilación.

Además del cuerpo carotídeo, otras células responden a variaciones en la  $\text{PaO}_2$ ; su conjunto conforma el sistema sensor de oxígeno. Las pequeñas arterias de resistencia pulmonar y fetoplaacentarias responden con vasoconstricción a la hipoxia, y optimizan la transferencia de oxígeno en los pulmones —aunque provocan hipertensión capilar y edema pulmonares (edema pulmonar o mal de la montaña)— y en la placenta. El ductus arteriosus, por el contrario, se contrae cuando la  $\text{PaO}_2$  aumenta, redirigiendo la sangre a través de los pulmones en expansión del recién nacido; y los cuerpos neuroepiteliales pulmonares y las células adrenomedulares en el feto son también sensibles al oxígeno (Ver: EK Weir et al, 2005).

Además, el cuerpo carotídeo detecta fluctuaciones de la presión parcial de dióxido de carbono ( $\text{PaCO}_2$ ) y del pH; cuando la  $\text{PaCO}_2$  o la concentración de  $\text{H}^+$  incrementan, el cuerpo carotídeo, junto con la contribución de quimiorreceptores centrales, inicia, también, una hiperventilación refleja. En resumen, el cuerpo carotídeo tiene una importante función homeostática en relación con la  $\text{PaO}_2$ , la  $\text{PaCO}_2$  y el pH, poniendo en marcha mecanismos compensadores en las situaciones, normalmente compartidas, de hipoxia, hipercapnia y acidosis. Mientras que esta función quedó bien establecida en la década de 1930 tras los estudios de Heymans, la participación del cuerpo carotídeo en la homeostasis de la glucosa es tema de debate, aunque diferentes estudios apuntan hacia la implicación del microórgano en la protección del cerebro ante la privación de sus dos principales sustratos metabólicos, pues la glucosa representa el 98% del metabolismo oxidativo cerebral y, en el humano, a pesar de representar sólo el 2% del peso corporal, el cerebro tiene un consumo basal de casi el 25% de la glucosa total.



**Figura 3.** Las dos variables que gobiernan la presión sanguínea son el gasto cardiaco y la resistencia vascular. La homeostasis del sistema exige que la disminución de una de ellas se compense con el incremento de la otra. El mecanismo compensador básico ante la pérdida de volumen intravascular, que se sigue de una disminución del gasto cardiaco, es la vasoconstricción. La capacidad de respuesta descansa en la reserva fisiológica y en la cuantía de la pérdida. Hemorragias masivas superiores al 50% del volumen de sangre colapsan el sistema.

El cuerpo carotídeo es un órgano par de naturaleza sensorial, muy pequeño —aproximadamente  $1 \text{ mm}^3$  en el humano—, localizado a nivel de la bifurcación de la arteria carótida común. Seno y cuerpo carotídeos están cercanos, reciben fibras nerviosas del mismo origen, pero sus funciones respectivas son muy diferentes. El seno carotídeo es una dilatación de la arteria carótida interna, próxima a su origen, caracterizada por la presencia, en la pared, de terminaciones nerviosas libres sensores de la presión arterial (receptores —barorreceptores— sensoriales primarios). El cuerpo carotídeo es un pequeño órgano que contiene células especializadas inervadas por fibras nerviosas sensores de la concentración de diferentes sustancias en la sangre arterial (receptores —quimiorreceptores— sensoriales secundarios: células especializadas detectan y transducen los estímulos, mientras que una segunda célula, una neurona, transmite el mensaje).

La referencia más antigua de la que se tiene referencia parece ser la disertación, en el año 1743, de Hartwig Taube, un estudiante en el laboratorio del fisiólogo alemán Albrecht von Haller —a menudo

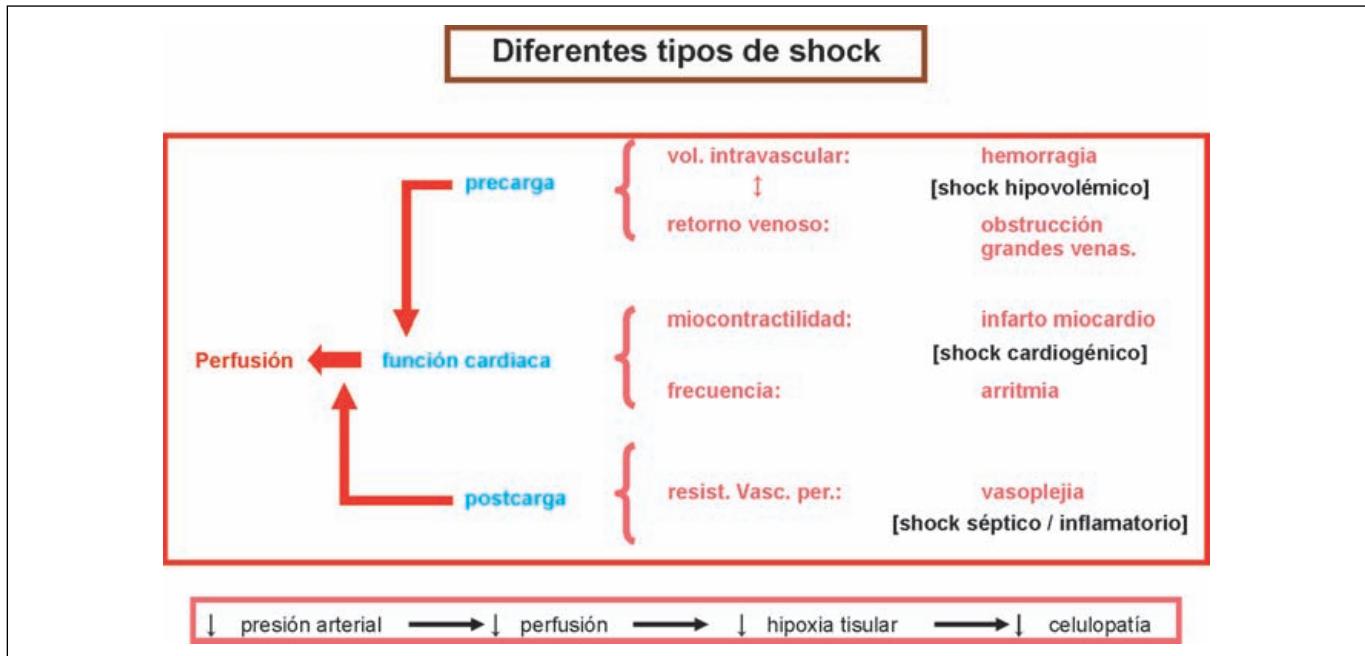
etiquetado como el «padre de la fisiología experimental»—, quienes lo consideraron un microganglio vegetativo. H. Luschka, en 1862, consideró al cuerpo carotídeo, en razón de su estructura, una glándula; y ya desde los años de la década de 1920, los estudios de Fernando de Castro demostraron que la estructura no era ni un ganglio ni una glándula, sino un órgano sensorial especializado en la detección de ciertas modificaciones cualitativas sanguíneas. Sin embargo, fueron los estudios funcionales llevados a cabo por Corneille J. F. Heymans los que recibieron el reconocimiento del Premio Nobel de Fisiología o Medicina, en 1938.

El cuerpo carotídeo está formado por islotes o nidos celulares que constituyen el parénquima glómico, y por tejido conectivo circundante. Las células parenquimatosas son de dos tipos: tipo I, células glómicas o glomocitos sensoriales que liberan acetilcolina como quimiotransductor que estimula fibras aferentes sensoriales, y tipo II o células no excitables, sustentaculares, gliales, dopamínergicas, derivadas de la cresta neural y con características de células progenitoras neurales multipotentes y, por ello, potencialmente útiles para terapia celular antiparkinsoniana mediante autotrasplante (Ver: R Pardall et al, 2007).

## SHOCK HEMORRÁGICO

La caída brusca de la presión sanguínea en el árbol arterial, por debajo de cierto valor crítico, se asocia, en la práctica totalidad de los casos, con un estado de shock, una condición hemodinámica en la que la perfusión tisular no es capaz de garantizar el metabolismo aerobio celular (**Figura 3**).

El shock puede ser producido por disminución del gasto cardiaco —shock cardiogénico—; por una respuesta inflamatoria generalizada de causa infecciosa (sepsis) o de otra naturaleza —shock vasopléjico o distributivo—, o por una disminución del volumen intravascular —shock hipovolémico. Este último puede deberse a deshidratación por vómitos, por diarrea o por sudoración excesiva, o a pérdida rápida y significativa de sangre —shock hemorrágico. El bloqueo al retorno venoso en las grandes venas abdómino-torácicas incide, al igual que la hipovolemia, en un descenso en la oferta de fluido a la bomba (**Figura 4**).



**Figura 4.** Una de las clasificaciones más habituales de los estados de shock se refiere a las variables que condicionan la presión de perfusión. En el caso de la precarga, tanto si existe hipovolemia real (pérdida de líquido intravascular) como si el volumen existente no retorna (bloqueo de las grandes venas) al corazón, la consecuencia común será una escasa eyeción cardiaca por falta de llenado ventricular: precarga deficitaria, siendo el ejemplo paradigmático el shock hipovolémico posthemorrágico. La bomba cardiaca puede fallar por enfermedad miocárdica o por imposibilidad de permitir un llenado ventricular eficaz por acortamiento de la diástole: fallo intrínseco de la función cardiaca o shock cardiogénico por infarto del miocardio o por taquiarritmias. En tercer lugar, el sistema puede colapsar por caída de la resistencia vascular periférica: postcarga insuficiente o shock vasopléjico o distributivo, representado por el shock séptico/inflamatorio. En todos los casos, la consecuencia es doble y definitiva: hipotensión y afectación celular hipóxica secundaria a la hipoperfusión tisular subsiguiente. Debe señalarse que mientras la resistencia en el sistema arterial se produce en los vasos periféricos de pequeño tamaño (arteriolas), la resistencia en el sistema venoso tiene lugar en las grandes venas intraabdominales e intratorácicas (venas cavas).

La hemorragia es una emergencia médica; una situación frecuente tanto en el medio extrahospitalario —accidentes, en especial de tráfico, pero también laborales—, como en el hospital —servicios de urgencias, quirófanos o unidades de cuidados intensivos. Una pérdida significativa de sangre puede conducir, secuencialmente, a inestabilidad hemodinámica, hipoperfusión tisular, hipoxia celular, fracaso orgánico y muerte del individuo.

El volumen de sangre representa, aproximadamente, el 7% del peso corporal:  $70 \text{ ml kg}^{-1}$ . El volumen estimado de sangre (EBV: *estimated blood volume*) de una persona de 70 kg de peso —con independencia de la cantidad de tejido adiposo— es, aproximadamente, 5 L. El volumen de sangre varía con la edad y el estado de la persona: en los viejos, EBV <7%; en los más jóvenes, EBV=8%-9%, y en los más pequeños, EBV= 9%-10%. Las estimaciones del volumen de sangre perdido se complican, funda-

mentalmente, por dos factores: diuresis y desarrollo de edema tisular.

A modo de guía práctica para calcular, de manera sencilla, las necesidades de reemplazamiento del volumen intravascular perdido, las hemorragias se han clasificado en cuatro grados o clases: la clase I no conlleva repercusión clínica que exija tratamiento alguno, tal como ocurre tras donar sangre; mientras que la clase IV exige intervención terapéutica inmediata. Hemorragia masiva puede definirse como la pérdida del EBV total en un periodo de 24h, o la pérdida del 50% del EBV en un espacio de 3h (**Tabla III**).

La función principal de la circulación de la sangre es transportar oxígeno a los capilares para, allí, ser aportado a los tejidos. La disminución de sangre circulante por hemorragia grave puede reducir el gasto cardíaco y disminuir la presión de perfusión tisular. Ello altera el transporte de oxígeno y de nutrientes a los

	Clase I	Clase II	Clase III	Clase IV
Pérdida sangre	< 750 ml	750-1500	1500-2000	> 2000 ml
Vol. perdido	< 15 %	15-30	30-40	> 40 %
Frecuencia card.	< 100	> 100	> 120	> 140
Presión arterial	normal	ortostatismo	↓↓	↓↓↓
Presión pulso	normal	↓	↓↓	imperceptible
Frecuencia resp.	14-20	20-30	30-40	> 35
Diuresis	> 30 ml/h	20-30	5-15	anuria
Rellenado capilar	< 2 s	≥ 2 s	> 2 s	> 2 s
Estado mental	normal	ansiedad	confusión	letargo

**Tabla III.** Clasificación de las hemorragias (adulto, aprox. 70 kg).

$DO_2 = CO^* \times CaO_2 \times 10$	1100	mL / min
$CaO_2:$ contenido de oxígeno en sangre arterial		
$1.39 \times Hb \times SaO_2 + [0.0031 \times PaO_2]$	20	vol %
$Hb:$ hemoglobina	12-16	g / dL
$SaO_2:$ saturación de oxígeno de la oxiHb (sangre arterial)	≥ 90	%
$PaO_2:$ presión parcial de oxígeno en sangre arterial	≥ 60	mm Hg

**Tabla IV.** Cantidad oxígeno transportado por la sangre y aportada a la totalidad de los tejidos del organismo (*Delivery of oxygen, DO<sub>2</sub>*).

tejidos, trastorna el metabolismo celular y produce un estado de shock: hipotensión y alteración metabólica celular.

### Transporte de oxígeno y su utilización por los tejidos

Las bases de la fisiopatología del shock hemorrágico pueden establecerse a partir del estudio del proceso del transporte de oxígeno y su utilización por los tejidos (**Tablas IV y V**). La cantidad total de oxígeno transportada (*oxygen delivery, DO<sub>2</sub>*: mL / min) es el producto del gasto cardíaco (*cardiac output, CO*) por el contenido de oxígeno de la sangre arterial ( $CaO_2$ : vol %):

$$DO_2 = CO \times CaO_2 \times 10 = 1100 \text{ mL / min.}$$

El valor aproximado del CO, en un adulto de 70 kg de peso es 4,5-5 L / min. Los diferentes parámetros se refieren, con frecuencia, a  $m^2$  de superficie corporal. En este caso, se denominan «índices». Por ejemplo,  $CO/m^2 =$  índice cardíaco (*cardiac index, CI*) = 2,5-3,5 L/min/ $m^2$ .

En condiciones aeróbicas normales, el consumo sistémico de oxígeno ( $O_2 \text{ consumption, O}_2C$ ) es proporcional a la tasa metabólica y varía de acuerdo a las necesidades energéticas del organismo. El  $O_2C$  puede calcularse, utilizando el principio de Adolf E. Fick, como la diferencia entre la cantidad de oxígeno transportado y la que abandona los tejidos:

$O_2C = CO \times C(a-v)O_2 \times 10$	250	mL / min
C(a-v) $O_2$ : diferencia arterio-venosa de contenido de $O_2$ : [CaO <sub>2</sub> -CmvO <sub>2</sub> ]	3.5-4.5	vol %
CmvO <sub>2</sub> : contenido de $O_2$ en sangre venosa mixta o central* $1.39 \times Hb \times SmvO_2 + [0.0031 \times PmvO_2]$	15	vol %
El fisiólogo alemán Adolf E. Fick (1829-1901) propuso el método estandar —Principio de Fick— para calcular el flujo de sangre a cualquier órgano. Ello utilizando un marcador y si se conocen 3 variables: la cantidad del marcador captada por el órgano y por unidad de tiempo; la concentración del marcador en la sangre arterial que irriga el órgano, y la concentración del marcador en la sangre venosa que abandona el órgano. En el trabajo original, el órgano fue el cuerpo entero y el marcador el oxígeno.		

Principio de Fick:  $CO (L/min) = O_2 \text{ consumido (mL/min)} / \text{diferencia arterio-venosa de } O_2 (\text{mL/L})$ .

\*El cálculo utilizando la ecuación de Fick no tiene en cuenta el oxígeno consumido por los pulmones —la sangre arterial aportada por las arterias bronquiales retorna, principalmente y ya desoxigenada, vía de las venas pulmonares hacia el corazón izquierdo, y, en menor cuantía, a través de las venas bronquiales hacia la aurícula derecha—, que en situaciones de estrés pulmonar es muy elevado.

**Tabla V.** Consumo sistémico de oxígeno (*Oxygen consumption, O<sub>2</sub>C*).

$$O_2C = CO \times C(a-v) O_2 \times 10 = 250 \text{ mL } O_2 / \text{min.}$$

Debe tenerse en cuenta que el contenido de oxígeno en la sangre venosa mixta o central, calculado utilizando la ecuación de Fick, no tiene en cuenta el oxígeno consumido por los pulmones —la sangre arterial aportada por las arterias bronquiales retorna, principalmente y ya desoxigenada, vía de las venas pulmonares hacia el corazón izquierdo, y, en menor cuantía, a través de las venas bronquiales hacia la aurícula derecha— que en situaciones de estrés pulmonar es muy elevado.

En todo ello, el componente pulmonar se limita a procurar una adecuada saturación arterial de oxígeno; normalmente  $\geq 90\%$ , si la  $PaO_2 \geq 60 \text{ mm Hg}$ . Este objetivo se cumple con facilidad, en ausencia de neuropatía, con las modernas técnicas de terapia ventilatoria. Por su parte, la Hb puede controlarse mediante transfusión de sangre o de eritrocitos. Con frecuencia, el componente de manejo más difícil es el gasto cardíaco. Variables que determinan la función ventricular y otras que afectan el retorno venoso, condicionan el CO.

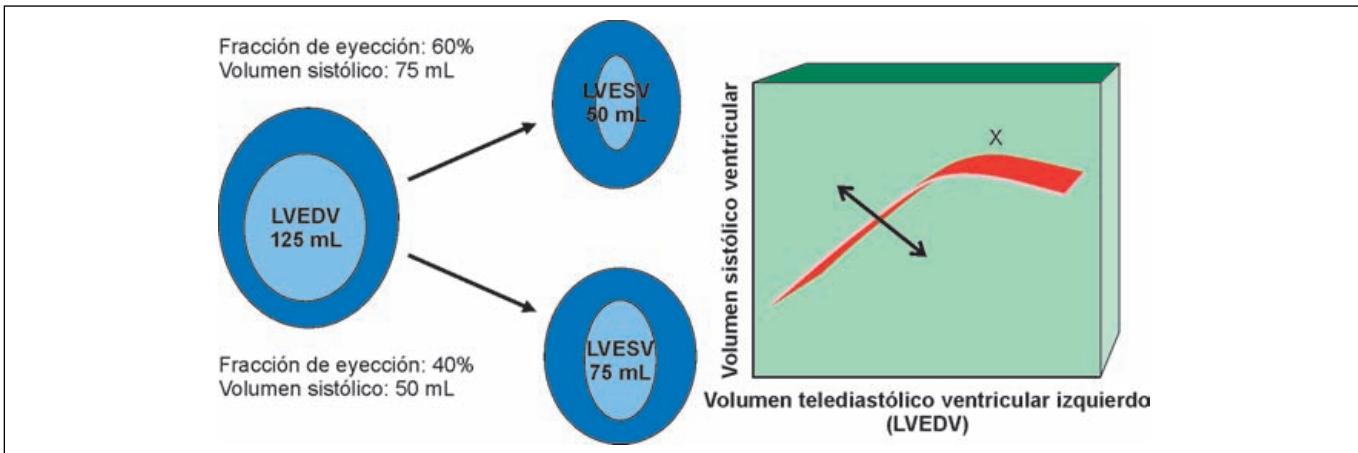
Los determinantes principales del rendimiento ventricular son: precarga, postcarga y las condiciones

intrínsecas de la bomba: contractilidad y frecuencia. Precarga es la magnitud del estiramiento miocárdico, el estímulo para la contracción miocárdica descrita por el mecanismo Frank-Starling (**Tabla VI** y **Figura 5**), por el que un incremento de la tensión conduce un incremento de la contracción. Ello hasta que el miocardio está hiperdistendido; una situación reconocida clínicamente como fracaso cardíaco congestivo. En condiciones de «normalidad», el ventrículo eyecta, en cada contracción, aproximadamente el 50 % del volumen telediastólico (aproximadamente, 130 mL), de tal

► $BPa = CO \times TPR$	$\downarrow CO \text{ y/o } \downarrow TPR \longrightarrow \downarrow BPa$
— CO	SV $\times$ HR
► SV	- ley Frank – Starling [EDV – ESV] - contractilidad miocárdica *
► HR	- parasimpático / simpático - sistema conducción miocárdico
— TPR	- tono m. l. Arteriolar *

\* Contractilidad y \* tono músculo liso arteriolo-venular son sensibles a: pH,  $Ca^{2+}$ ,  $K^+$ , catecolaminas circulares y temperatura

**Tabla VI.** Presión arterial o presión de perfusión.



**Figura 5.** Ley de Starling o de Frank-Starling del corazón. El incremento del volumen de llenado ventricular (volumen telediastólico) conduce a un incremento progresivo del volumen de eyeción sistólico ventricular. Esto hasta que se alcanza un punto (X), en el que se sobrepasa el límite de distensibilidad miocárdica, con lo que el volumen de eyeción sistólico se desplaza. La flecha indica lo que sucede en el fracaso cardíaco (desplazamiento hacia abajo y hacia la derecha): el músculo es menos eficaz. La administración de inotrópicos (desplazamiento hacia arriba y hacia la izquierda) mejora la situación. Este diagrama tan simple resume gran parte de la fisiopatología cardíaca y la base de su farmacología. Las "rosquillas" representan las dos situaciones: un ventrículo eficaz (A) eyecta un volumen sistólico equivalente al 60% de su EDV; un miocardio desfalleciente (B) sólo es capaz de evacuar el 40%. Este mecanismo debe su nombre a los fisiólogos Otto Frank (1865-1944), alemán y Ernest H. Starling (1866-1927), inglés, quienes lo describieron en el año 1915. Sin embargo, el fenómeno había sido estudiado por Elias Cyon en el laboratorio del naturalista alemán Carl Ludwig (1765-1812), y publicado por Joseph Coats, del mismo laboratorio, en el año 1869. LVESV: *left ventricular end-systolic volume* –volumen telesistólico del ventrículo izquierdo. LVEDV: *left ventricular end-diastolic volume* –volumen telediastólico del ventrículo izquierdo.

manera que cuando la fase de eyeción se ha completado, el volumen telesistólico —la sangre remanente— se aproxima a los 70 mL.

Cuando una persona está en reposo, su corazón bombea entre cuatro y seis litros de sangre por minuto; sin embargo, durante ejercicio intenso o en ciertas situaciones patológicas (por ej., fiebre elevada o hipermetabolismo), ese corazón puede movilizar entre cuatro y siete veces más aquella cantidad. Los dos mecanismos básicos por los que se regula la bomba cardíaca son su capacidad de autorregulación de bombeo en respuesta a cambios en el volumen de sangre que recibe, y el control reflejo del corazón a través del sistema nervioso vegetativo.

El corazón bombea automáticamente el flujo de retorno venoso hacia los sistemas arteriales —pulmonar y sistémico—, autoalimentando, permanentemente, la circulación sanguínea. En concordancia con ello, el corazón debe autoadaptarse, latido a latido, a las variaciones que ocurren en el aporte de retorno (precarga), que, en ocasiones se reduce a 2-3 L/min y, en otras, alcanzan los 20 L/min. Esta capacidad intrínseca del corazón para autoadaptarse a las variaciones del aporte o retorno venoso se denomina «ley o mecanismo Frank-Starling del corazón», en honor a los fisiólogos Otto Frank y Ernest Starling,

pioneros en el estudio de la fisiología cardíaca. Este mecanismo establece que, dentro de límites fisiológicos, el corazón bombea toda la sangre que recibe, evitando su estancamiento venoso. Ello lo consigue porque la fuerza de contracción del miocardio ventricular es directamente proporcional al estiramiento de partida —adecuación de longitud óptima de solapamiento entre actina y miosina— de la fibra muscular que ha de contraerse. El incremento de la fuerza de contracción en relación con el grado de estiramiento de la miofibrilla —depende del volumen ingresado en la cámara distensible ventricular y dentro de un margen fisiológico— se denomina autorregulación heterométrica del corazón.

El corazón recibe inervación simpática y vagal, que influye en su rendimiento. Ello modulando la frecuencia (cronotropismo) y la fuerza (inotropismo) de las contracciones. El estímulo parasimpático enlentece y el simpático acelera, la frecuencia cardíaca; ello en un rango entre 20-30 (estimulación vagal máxima) y 250 (estimulación simpática máxima) latidos por minuto. En general, cuantos más latidos se produzcan más sangre será bombeada; la limitación la establece el tiempo de diástole entre contracciones; llegada cierta frecuencia, la disminución de la duración diastólica y el agotamiento miocárdico impiden un llenado ventricular efectivo. La eficien-

cia cardiaca es óptima entre 100 y 150 latidos por minuto; sin embargo, frecuencias entre 170 y 250 latidos por minuto conseguidas mediante estímulo simpático son eficaces porque tal estímulo es cronotrópico y, también, inotrópico.

La precarga se refleja en el volumen telediastólico; un parámetro difícil de medir en clínica. Por ello, el volumen telediastólico se estima a través de la relación directa entre volumen ventricular y presión telediastólica ventricular (VEDP: *ventricular end-diastolic pressure*). La presión telediastólica se mide como presión venosa central (CVP: *central venous pressure*) para el corazón derecho (RVEDP: *right VEDP*), y como presión de enclavamiento capilar pulmonar o presión de oclusión arterial pulmonar (PAOP: *pulmonary artery occlusion pressure*) para el corazón izquierdo (LVEDP: *left VEDP*).

La postcarga ventricular está determinada, primariamente, por la resistencia a la eyección ventricular por las arterias pulmonares (resistencia vascular pulmonar) o sistémicas (resistencia vascular sistémica: *systemic vascular resistance*, SVR) (**Tabla VII**).

$$SVR = (MAP - CVP) \times 80/CO = 1000-1500 \text{ dy-s/cm}^5$$

Con una precarga constante, el aumento de la postcarga disminuye el volumen de eyección cardiaco, mientras que su decremento aumenta dicha gasto.

Contractilidad es la fuerza de contracción bajo las condiciones de unas determinadas precarga y postcarga. Ante una precarga adecuada, la combinación de incrementar la contractilidad (por ej., mediante agonistas inotrópicos) y disminuir la postcarga (por ej., mediante relajación de la resistencia vascular) es una buena estrategia para mejorar la función ventricular. Por el contrario, el tratamiento de un corazón crónicamente desfallecido por una precarga excesiva, exige aliviar la precarga (por ej., disminuyendo el volumen intravascular mediante diferente tipo de diuréticos).

La frecuencia cardiaca es directamente proporcional al gasto cardiaco —no a la mecánica del miocardio—, hasta tasas tan rápidas que disminuyen el llenado ventricular al acortar la diástole, lo que condiciona una precarga ineficaz.

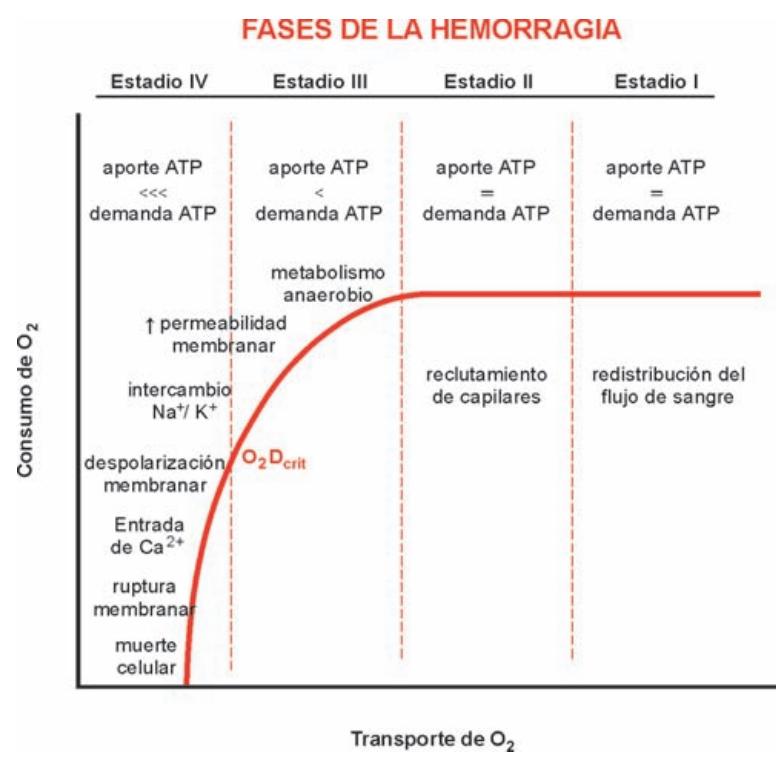
SVR =	$(MAP - CVP) \times 80/CO =$	1000-1500	dy-s / cm <sup>5</sup>
	MAP = DP + 1/3(SP - DP) =	80-90	mm Hg
	CVP =	5-15	mm Hg

CO (*cardiac output*): gasto cardiaco. CVP (*central venous pressure*): presión venosa central. DP (*diastolic pressure*): presión arterial diastólica. MAP (*mean arterial pressure*): presión arterial media. SP (*systolic pressure*): presión arterial sistólica. SVR (*systemic vascular resistance*): resistencia vascular sistémica o periférica.

**Tabla VII.** Resistencia vascular sistémica.

Junto a la función ventricular, el retorno venoso es el otro factor que condiciona el gasto cardiaco. El retorno venoso depende del volumen intravascular efectivo que abandona el lecho capilar hacia el territorio venular, y de la resistencia venosa, que ocurre primariamente en las grandes venas en el abdomen y en el tórax, y a diferencia de la resistencia arterial que ocurre, primariamente, en la periferia, en las arteriolas. Factores intrínsecos que pueden obstaculizar el flujo venoso son émbolos a nivel de las cavas, taponamiento cardiaco, neumotórax a tensión o síndrome del compartimento abdominal (gran incremento de la presión intraabdominal, por causas diversas); entre los factores extrínsecos, iatrogénicos, destaca la respiración asistida con presión positiva teleespiratoria.

**Aporte crítico de oxígeno.** La pérdida rápida de un volumen significativo de sangre puede conducir a disminuciones en el gasto cardiaco y en el transporte de oxígeno, con pocas variaciones del consumo sistémico de oxígeno; ello, porque el flujo sanguíneo se distribuye, de manera preferente, hacia los tejidos con mayores requerimientos metabólicos. Con excepción del corazón, el resto de los órganos ven restringida su irrigación. Sin embargo, en algunos tejidos y de manera compensatoria incrementa el número de capilares abiertos; por ejemplo, en el tejido muscular y en condiciones basales, sólo una fracción de capilares que permanecen abiertos permite el paso de eritrocitos, mientras que el remanente de aquellos sólo consiente el paso de plasma. Durante la hemorragia, el número de capilares abiertos incrementa en proporción al grado de hipoxia tisular. El reclutamiento capilar acorta la distancia de difusión del oxígeno desde los eritrocitos al tejido circundante e incrementa la superficie disponible para la cesión de oxígeno a las células. El efecto global de este comportamiento capilar es man-



**Figura 6.** Variaciones en el consumo de oxígeno sistémico en relación con el aporte de oxígeno a los tejidos. Relaciones hipotéticas de esos parámetros con el grado o clase de la hemorragia, y con cambios en la integridad de la membrana celular.  $O_2D_{crit}$ : aporte crítico de oxígeno (*critical oxygen delivery*). Modificada de: G Gutierrez, HD Reines, E Wulf-G, 2004.

tener el flujo de oxígeno tisular con una tensión menor de oxígeno capilar, lo que representa una respuesta vital en órganos en el filo de la hipoxia.

Una disminución significativa y mantenida del aporte de oxígeno sobrepasa la capacidad de la respuesta capilar a la hipoxia. Cuando quiebra el flujo de oxígeno a los tejidos, las mitocondrias no pueden garantizar el metabolismo aeróbico y el consumo de oxígeno decae. La tasa de aporte de oxígeno que se asocia con el inicio de la disminución del consumo de dicha molécula, se denomina aporte crítico de oxígeno ( $O_2D_{crit}$ ) (Figura 6).

**Hipovolemia y anemia isovolémica.** Pacientes con hemorragia masiva pueden padecer una variedad de condiciones: desde una hipovolemia importante en la que no se detecten cambios en la concentración de hemoglobina, hasta la denominada anemia isovolémica en la que existe una disminución, a veces extrema, de hemoglobina con un volumen de líquido intravascular normal e incluso incrementado.

La hipovolemia se produce en individuos que sufren una rápida y cuantiosa hemorragia y que no reciben tratamiento de reemplazamiento de volumen de líquido intravascular. El consumo sistémico de oxígeno permanece constante hasta que la pérdida de volumen alcanza, aproximadamente, el 40% y sin cambios en la concentración de hemoglobina (hemorragia de clase III). A partir de tal pérdida, el consumo de oxígeno disminuye abruptamente, y la muerte acaece cuando la  $O_2D_{crit}$  cae por debajo de a los 8-10 mL O<sub>2</sub>/min, lo que sucede cuando la pérdida de sangre supera el 50% (hemorragia de clase IV). La hipovolemia se asocia con una significativa disminución del gasto cardíaco y de la presión de oxígeno en sangre venosa central.

Un reemplazamiento agresivo de volumen de líquido intravascular puede producir la condición de anemia isovolémica, caracterizada por un adecuado volumen de líquido intravascular pero con una concentración de hemoglobina mínima que compromete el transporte efectivo de oxígeno. Al igual que en el caso

anterior —hipovolemia normohemoglobinémica—, los pacientes con anemia isovolémica presentan una  $O_2D_{crit}$  cercana a 10 mL  $O_2$ /min, cifra que supone una concentración de hemoglobina, aproximadamente, de 4 g/dL, y que corresponde a un hematocrito <10%. La anemia isovolémica se asocia con un gasto cardiaco incrementado y con una presión de oxígeno en sangre central mayor que la detectada en hipovolemia.

## Respuesta celular a la pérdida aguda de sangre

El estado de shock permanecerá compensado mientras que la  $O_2D$ , próxima a la  $O_2D_{crit}$ , permita a las células compensar la producción de ATP a través de fuentes anaeróbicas, consiguiendo un metabolismo capaz de soportar las funciones celulares básicas. Algunos tejidos son más resistentes a la hipoxia que otros. Los miocitos —estriados y lisos— son muy resistentes, y los hepatocitos aislados no muestran signos de daño irreversible hasta las 2,5 h de isquemia. Por el contrario, las neuronas muestran signos de daño irreversible tras sólo unos pocos minutos de privación de oxígeno, y también el tubo digestivo es particularmente sensible a la hipoperfusión. Las mucosas gástrica e intestinal muestran signos de metabolismo anaerobio antes de que se detecten perturbaciones en el consumo sistémico de oxígeno.

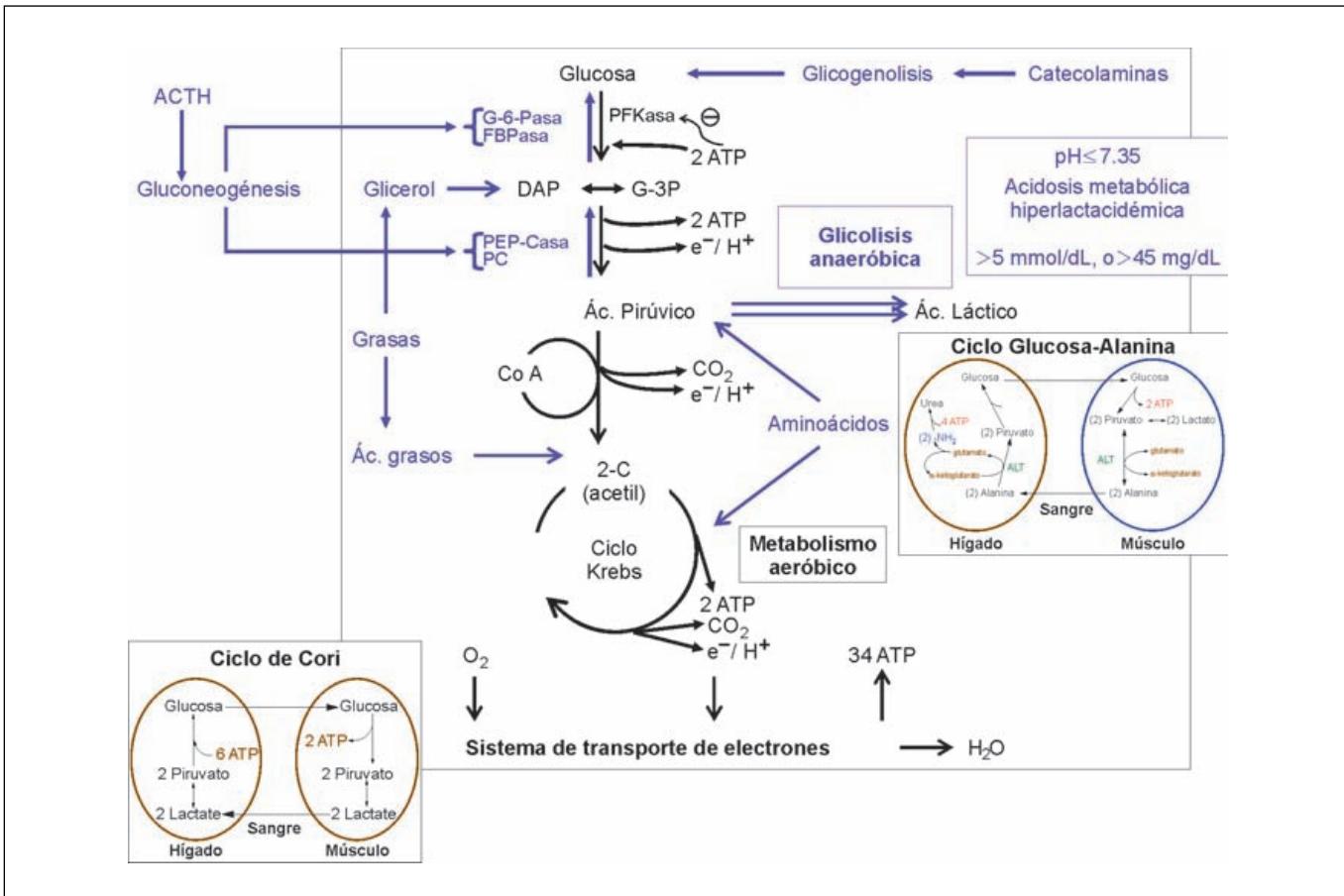
Shock descompensado es la situación de daño tisular irreversible que ocurre, una vez traspasada la barrera  $O_2D_{crit}$ , cuando los aportes combinados —aerobio y anaerobio—, no son capaces de producir el ATP suficiente para mantener las funciones celulares básicas mínimas. El fracaso funcional membranar provoca la inoperancia de las bombas de transporte iónico asociadas a las membranas celulares, en especial aquellas implicadas en la regulación de calcio y sodio, lo que conduce a la pérdida de integridad de las membranas y, ello, al edema celular. Otros mecanismos que colaboran a la irreversibilidad de la situación son la acidosis celular, la generación de radicales libres y la depleción de nucleótidos de adenina.

Las células muestran un abanico de respuestas a las crisis de hipoxia, desde cambios rápidos en el metabolismo de los hidratos de carbono hasta la restructuración permanente de su aporte de sangre. Cómo las células detectan hipoxia, responden metabólicamente

y activan genes específicos para enfrentarse a la situación, son acontecimientos clave tanto en condiciones fisiológicas —vivir en cotas elevadas— como en otras patológicas agudas —hemorragia abundante o infarto agudo del miocardio— y crónicas —cáncer.

Algunas de las respuestas son intrínsecas a todas las células en condiciones de hipoxia, lo que indica que todas y cada una de las células del organismo tienen su propio mecanismo sensor de la disponibilidad de oxígeno; por ejemplo, todas las células en situación hipoxica trasmutan su metabolismo hacia rutas anaeróbicas. Otras de las respuestas están mediadas por sensores centralizados que monitorizan los niveles globales de oxígeno y provocan cambios sistémicos en la distribución de oxígeno a los diferentes tejidos; por ejemplo, cuando las células del cuerpo carotídeo detectan niveles infranormales de oxígeno en la sangre carotídea, propagan señales dopaminérgicas hacia el cerebro, que responde incrementando la ventilación pulmonar y, de esta manera, aumentando la saturación de oxígeno de la sangre. Otro ejemplo de respuesta especializada es el riñón, que en condiciones de hipoxia mantenida secreta la hormona glicoproteica eritropoyetina (EPO), que estimula la producción de eritrocitos y de hemoglobina.

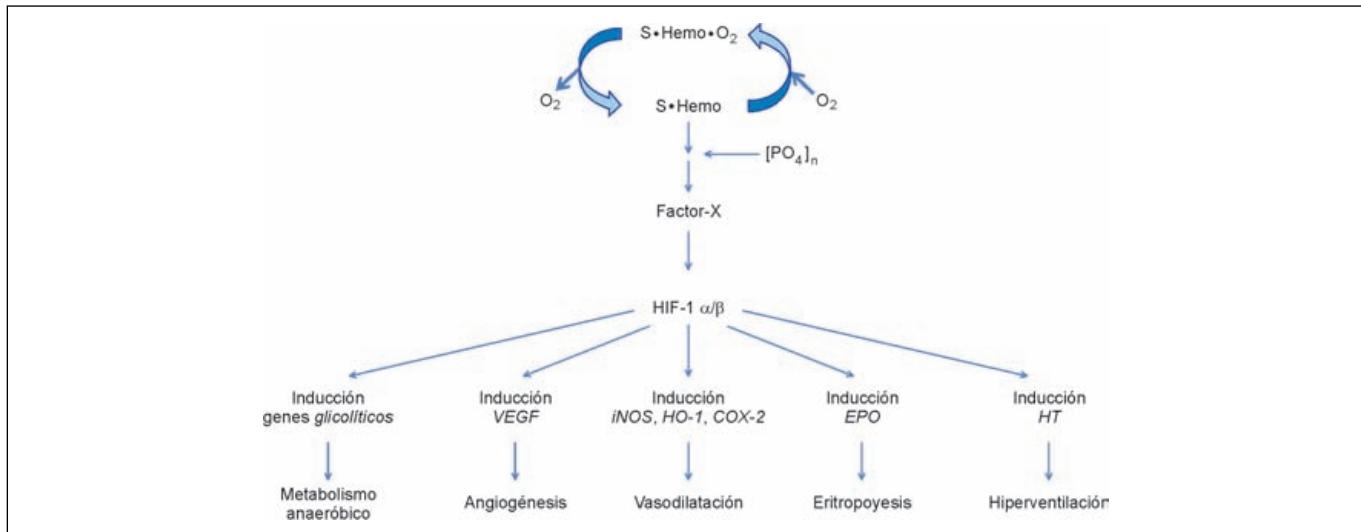
Todos los estudiantes aprenden la respuesta clásica de una célula a la privación de oxígeno: el efecto Pasteur. Descrito por Louis Pasteur (1822-1895) en 1860, en levaduras, como un incremento significativo del consumo de carbohidratos, que ocurre para compensar su ineficiente utilización en condiciones anaeróbicas. Cuando no se dispone de oxígeno como acceptor final de electrones en la cadena respiratoria, la célula debe abandonar la fosforilación oxidativa y encodarse a la glicolisis como único mecanismo para producir energía (**Figura 7**). El cambio al metabolismo anaeróbico está regulado, en principio, por metabolitos de la ruta energética que actúan sobre la vía glicolítica; por ejemplo, la fosfofructoquinasa es inhibida de manera alóstérica por el ATP, bloqueo que revertido por el AMP. Sin embargo, este mecanismo es solo una parte del mecanismo por el que una célula se enfrenta a niveles inadecuados de oxígeno. La célula hipoxica detecta concentraciones inadecuadas de oxígeno antes que su pul de ATP se agote, y responde con una autoimposición de un programa de austeridad



**Figura 7.** En condiciones aeróbicas las mitocondrias celulares fabrican ATP de manera eficiente. Si el transporte de oxígeno se approxima a su nivel crítico ( $O_2 D_{crit}$ ), la hipoxia obliga a la célula a formar ATP forzando al máximo la vía glicolítica. Ante la imposibilidad de garantizar la pervivencia del ciclo del acetil-CoA (Co A), el piruvato se convierte en lactato para asegurar una producción neta de dos moléculas de ATP por unidad tricarbonada disponible. El acúmulo de ácido láctico empuja el cuadro metabólico general hacia una acidosis metabólica hiperlactacídica. La reacción desencadenada por el estímulo mecanorreceptor activa los núcleos CRH – LC/NE. La respuesta simpática es inmediata e, independientemente de sus efectos cardiocirculatorios, la interacción de las catecolaminas con sus receptores adrenérgicos del tipo  $\beta$  induce el aporte masivo de glucosa como sustrato metabólico básico; ello a través de potenciar la producción de cAMP que, a su vez, estimula la enzima glucógeno fosforilasa que inicia el proceso glucogenolítico. El nivel disminuido de ATP deja que la fosforoquinasa (PFKasa), enzima glicolítica clave, opere sin cortapisas. Es la oportunidad para que la glucosa disponible pueda alimentar la vía glicolítica anaerobia. Llegado el momento del agotamiento de la reserva primaria de glucosa —glucógeno—, la vía CRH-hipófisis (ACTH)-adrenal, libera cortisol, hormona gluconeogénica. La gluconeogénesis tiene por objetivo formar glucosa a partir de sustratos no hidrocarbonados: grasas y proteínas. Además de promover la proteólisis y la lipólisis, que aportan los sustratos gluconeogénicos básicos a través de los ciclos de Cori y glucosa-ácidos grasos, respectivamente, el cortisol induce la expresión del conjunto de genes que codifican las enzimas gluconeogénicas claves: piruvato carboxilasa (PC), fosfoenolpiruvato carboxilasa (PEP-Casa), fructosa-1,6-bifosfatasa (FBPasa) y glucosa-6-fosfatasa G-6-Pasa.

para controlar la utilización de energía; ello, silenciendo funciones celulares no esenciales. La hipoxia es, además de una señal que pone en marcha un programa para conservar energía, un inductor de la expresión de un conjunto selectivo de genes. Genes que expresan isoformas de enzimas glicolíticas y de transportadores de glucosa, que funcionan mejor a bajas concentraciones de oxígeno; y también el gen *EPO* cuyo estudio ha tenido una relevancia importante para comprender la respuesta a la hipoxia.

En el año 1890, tras patear las montañas del Perú, el histólogo François G. Viault detectó un incremento en la cifra de su hematocrito, que atribuyó a la baja presión parcial de oxígeno en aquellas altitudes. La base molecular de esa respuesta hubo de esperar un siglo; tiempo que llevó la identificación del factor hematopoyético EPO, y el descubrimiento de que su acoplamiento a un receptor específico sobre la superficie de las células progenitoras hematopoyéticas, estimula su proliferación y diferenciación en eritrocitos.

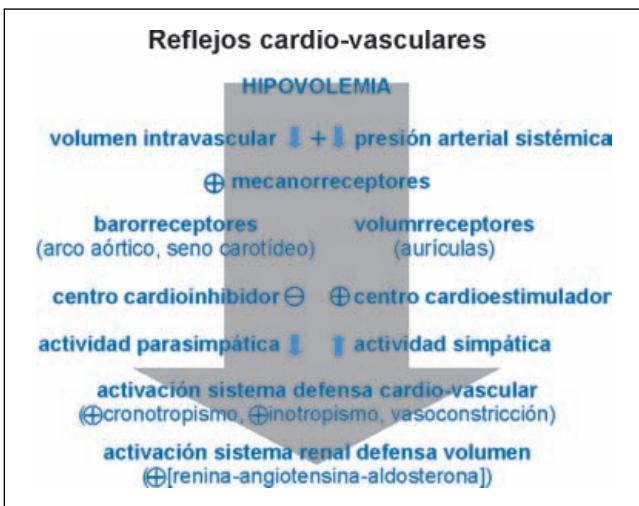


**Figura 8.** Modelo de la ruta hipóxica HIF-1. En condiciones de tensión de oxígeno tisular normal,  $O_2$  se acopla a la hemoproteína sensora de oxígeno ( $S\text{-Hemo}$ ). Cuando los niveles de oxígeno disminuyen,  $O_2$  se disocia de  $S\text{-Hemo}$ , lo que provoca un cambio alostérico en el sensor que pone en marcha una cascada de señales que implica fosforilaciones. Ello conduce a la activación de un hipotético regulador (Factor X) que, a su vez, induce la expresión de genes  $HIF$  y, consecuentemente, a la producción del heterodímero  $HIF-1 \alpha/\beta$ . HIF-1 es un factor de transcripción que activa una pléyade de genes: glicolíticos (para metabolismo anaeróbico); *iNOS*, *HO-1* y *COX-2* (para vasodilatación [en el caso de *COX-2*, sólo se induce la expresión de  $PGI_2$  —vasodilatador y antitrombogénico, pero no de  $TXA_2$  —trombogénico]; *VEGF* (para angiogénesis); *EPO* (para eritropoyesis), y *TH* (para hiperventilación). Tales genes ayudan a la célula a sobrevivir en condiciones adversas de hipoxia, e intentan restaurar los niveles normales de oxígeno en los tejidos. Algunas dianas del HIF-1 se inducen en la mayoría de las células hipoxicas, mientras otras como *EPO* sólo lo hacen en tejidos específicos, por lo que exigen reguladores tisulares específicos; por ejemplo, se propone que el factor nuclear hepático-4 debe ser el factor tisular específico que trabaja en colaboración con HIF-1 para controlar la expresión de *EPO* (Modificada de: K Guillemin y MA Krasnow, 1997).

El clonaje del gen *EPO*, en 1985, posibilitó la fabricación de eritropoyetina recombinante y su utilización por pacientes anémicos y atletas excesivamente ambiciosos. Pocos años después, diversos experimentos demostraron que dicha respuesta es independiente de la cadena respiratoria, y que la regulación de la expresión de *EPO*, dependiente de oxígeno, exige un factor de transcripción denominado «factor inducido por hipoxia» (HIF-1: *hypoxia inducible factor*). Más tarde, se comprobó que *HIF* se expresa ubicuamente, y que se encuentra actividad *HIF-1* en numerosos tejidos que no producen *EPO*. Pronto se localizaron sitios de acoplamiento para este factor de transcripción en genes involucrados en la ruta glicolítica; en los genes que codifican óxido nítrico sintasa inducible (*iNOS*: *inducible nitric oxide synthase*), hemooxigenasa-1 (*HO-1*: *heme oxygenase-1*) y cilcooxigenasa-2 o inducida (*COX-2*: *cyclooxygenase-2*), que regulan la producción de los vasodilatadores óxido nítrico, monóxido de carbono y prostaciclinas, respectivamente; en el gen que codifica factor de crecimiento endotelial vascular (*VEGF*: *vascular endothelial growth factor*), un potente factor angiogénico, y en el

gen *TH* (*tyrosine hydroxylase*) que codifica una enzima clave en la síntesis de dopamina, neurotransmisor que interviene en la regulación de la ventilación pulmonar. De este modo, múltiples respuestas a la hipoxia, unas agudas como la adaptación al metabolismo anaerobio, vasodilatación y, posiblemente, ventilación pulmonar y otras a largo plazo como eritropoyesis o angiogénesis, están todas ellas bajo el control de un único factor de transcripción: HIF-1.

Aunque las respuestas pueden ser universales —por ej., adaptación al metabolismo anaerobio— o específicas —por ej., incremento de la ventilación pulmonar por estímulo hipóxico del cuerpo carotídeo—, en todos los casos, el vínculo común que representa el HIF-1 sugiere un mecanismo sensor, también común, para todas las células que responden a la hipoxia. El receptor de oxígeno es una hemoenzima membranar integral cuyo acoplamiento al oxígeno silencia y en su forma desoxigenada activa, una cascada de señales que culmina con la producción de HIF-1. Según esta propuesta, aunque todas las células contienen, aparentemente, la misma ruta general, la respuesta final en cada



**Figura 9.** La caída de presión arterial subsiguiente a la pérdida de volumen intravascular es sentida por mecanorreceptores que detectan modificaciones mecánicas de la pared vascular secundarias a cambios de presión (barorreceptores) o de volumen (volumorreceptores). Tales estímulos, vehiculados por ramas aferentes del IX y X pares craneales son procesados en los centros de regulación cardiovasculares sitos en la médula oblonga, que ponen en marcha mecanismos de defensa cardiovascular y del volumen circulante.

tipo celular está específicamente definida. Así, mientras la mayoría de las células expuestas a hipoxia inducirá la expresión de genes glicolíticos y varios factores angiotrópicos, sólo las células renales producirán EPO (**Figura 8**).

### Respuesta sistémica a la pérdida aguda de sangre

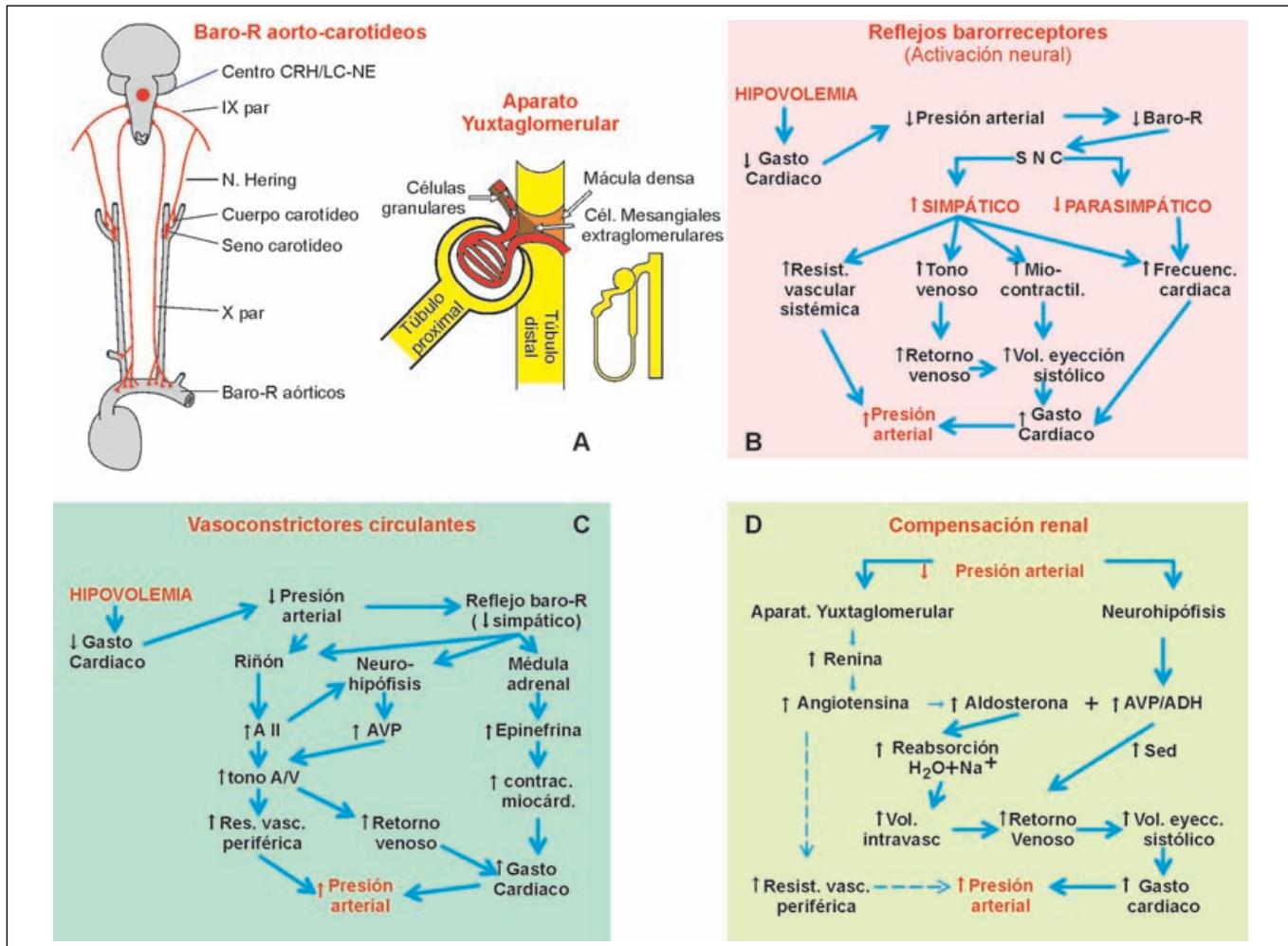
La primera respuesta a la pérdida de sangre es un intento para formar un coágulo en el sitio local de hemorragia e iniciar un proceso de reparación de la lesión (Ver: Cicatrización). Si tal mecanismo inicial de reparación no es eficaz, la hemorragia progresará. Barorreceptores sensibles a la hipovolemia posthemorrágica establecida responden lanzando señales que intentan, unas mejorar la eficacia del volumen disponible y otras recuperar volumen. Lo primero corre a cargo de mediadores cronotrópicos e inotrópicos cardíacos y vasotrópicos periféricos; lo segundo lo realizan moléculas nefrotrópicas (**Figuras 9 y 10**). Por su parte, algunos de estos mismos mecanismos y otros igualmente inducidos por el estrés, operan para adecuar las condiciones metabólicas a la nueva situación. Si el cuadro progresara, el metabolismo anaerobio celu-

lar causado por la hipoxia secundaria a la hipovolemia o a la anemia isovolémica, provocaría una acidosis metabólica que, por su parte, pondrá en marcha otra serie de mecanismos compensadores.

Charles B Richet (Premio Nobel de Fisiología o Medicina 1913, en reconocimiento por su trabajo sobre anafilaxis) escribió (1910): «El ser vivo es estable [...] Por una aparente contradicción mantiene su estabilidad sólo si es excitante y capaz de autodenominarse en respuesta a estímulos externos, y ajustar su respuesta a los sucesivos estímulos. En cierto sentido es estable porque es modificable —la discreta inestabilidad es la condición necesaria para la verdadera estabilidad del organismo»

Sin embargo, es a Claude Bernard a quién corresponde la prioridad de haber sometido esas ideas generales a un análisis más preciso. Señaló que en los animales con organización compleja, cada una de sus partes viven en los fluidos que las bañan —sangre y linfa— y que constituyen el «milieu interne» o «intérieur», el medio ambiente interno, la matriz fluida del organismo o, en términos actuales, el medio extracelular. Ese medio interno es producido y controlado por el propio organismo; y cuanto más independiente sea el organismo más libre será de los cambios que acontezcan en su medio ambiente exterior, y preservará la uniformidad de su mundo interior a pesar de las desviaciones externas. «La fijeza del medio interno es la condición para una vida libre e independiente [del medio ambiente exterior] —escribió Bernard en 1878— [...] Todos los mecanismos vitales varían, pero sólo con un objetivo: preservar constantes las condiciones de vida en el medio ambiente interno». Con el propósito de remachar ese protagonismo del medio interno, Cannon se referiría —*The Wisdom of the Body*— a las células de los organismos vivos superiores como entidades acuáticas.

El concepto de «constancia del medio interno» fue reelaborado por W. B. Cannon (en 1929): «Los denominados animales superiores, de sangre caliente, de construcción compleja, son sistemas abiertos que interaccionan con sus entornos [...] cuyos cambios excitan reacciones en tales sistemas o los afectan directamente; en ambos casos se inducen cambios internos del sistema. Tales perturbaciones normalmente se mantienen dentro de límites muy pequeños; ello, porque entran en acción y de manera automática diversos ajustes en el sistema. Ajustes que evitan grandes oscilaciones, con lo que las condiciones del medio interno se mantienen bastante constantes. Podría utilizarse el término “equilibrio”



**Figura 10.** (A) Junto a la recepción por los centros cerebrales (CRH-LC/NE) de las señales emitidas por los barorreceptores aorto-carotídeos, el riñón posee un centro de interpretación-actuación (aparato yuxtaglomerular) ante los mismos estímulos. El núcleo LC/NE a través de vías de activación neural (B) promueve la acción simpática y atempera la parasimpática. El resultado neto son una serie de mecanismos destinados a incrementar la presión arterial. La activación del núcleo LC/NE se traduce, de manera directa, mediante la liberación de norepinefrina por las terminaciones postganglionares simpáticas, y de otra indirecta al estimular la liberación de epinefrina por la médula adrenal (C) que actúa como hormona. Por su parte, la activación del núcleo CRH induce la respuesta de adeno y neurohipófisis. Esta última libera hormona antidiurética (AVP/ADH), que actúa sinérgicamente con el mecanismo puesto en marcha por el aparato yuxtaglomerular renal (sistema renina-angiotensina-aldosterona), incrementando la resistencia arterial periférica (C) y recuperando volumen (D).

para designar esas condiciones constantes. Ese término, sin embargo, ha llegado a tener un significado exacto cuando se aplica a estados físico-químicos relativamente simples y en sistemas cerrados en los que ambos términos de la ecuación están en “equilibrio”. En una exhaustiva monografía —escribe Cannon— Lawrence J Henderson ha tratado recientemente la sangre desde ese punto de vista (físico-químico) [...] Pero más allá de ese ejemplo [lo que nos ocupa] es la cooperación integrada de una amplia variedad de órganos y de sistemas [...] La presente discusión se centra en las condiciones fisiológicas, más que físicas, para alcanzar la constancia [del

medio interno]. Las reacciones fisiológicas coordinadas que mantienen la mayoría de los estados estables en el organismo son tan complejas y tan peculiares de los organismos vivos, que he sugerido que se utilice un término específico para referirse a la estabilidad de dichos estados: “homeostasis” [...] *Homeo* mejor que *homo*, porque la primera significa “similar” y admite alguna variación, mientras que la segunda significa “igual” e indica fijeza y rígida constancia». Pocos años después, resumiría: «Nuestros cuerpos están hechos de material extraordinariamente inestable [...] La inestabilidad de la estructura corporal se muestra por su cambio rápido

cuando las condiciones se alteran». De acuerdo con Bernard, las condiciones o estados que deben mantenerse estables en el medio interno del organismo a efectos de conseguir la libertad o autonomía de las limitaciones externas son: glucosa [y otras fuentes de energía], agua, electrolitos y temperatura. Cannon incluyó: oxígeno, pH, presión osmótica y hormonas.

En otro contexto, en 1794, John Hunter escribió con una premonitoria intuición: «Durante el trauma tiene lugar un proceso que no pertenece a la enfermedad —a saber, que el traumatismo tiene en todos los casos la capacidad de lesionar y, a la vez, los recursos para disponer su curación». Casi siglo y medio después, Hans Selye escribió un clásico en el campo de la investigación del estrés, psíquico y traumático. Un artículo, con cinco densos párrafos, que presentaba una nueva interpretación de la respuesta de un organismo a una agresión: «Experimentos en ratas muestran que si el organismo es agredido, de manera aguda y con cierta intensidad, por un agente nocivo inespecífico —cirugía, exposición a frío o intoxicaciones con dosis subletales de diferentes sustancias—, aparece un síndrome típico, cuyos síntomas son independientes de la naturaleza del agente agresor o del tipo farmacológico de la sustancia empleada, y representa más una respuesta que el daño producido directamente por el estresor». El síndrome se desarrolla en tres etapas. Durante la primera, que se establece entre unas pocas horas y 48 h tras la agresión, se observa una situación de adaptación que incluye una breve reacción inicial. A esta fase sigue un prolongado periodo de resistencia del que el animal puede recuperarse, o por el contrario, finalizar en una tercera fase de agotamiento que concluye en la muerte del animal. «Consideramos la primera fase —continua Selye— la expresión de una alarma general del organismo cuando se enfrenta, repentinamente, a una situación crítica, y sugerimos la expresión “reacción general de alarma” para describirla. Dado que tal síndrome, en su conjunto, parece representar un esfuerzo generalizado del organismo para adaptarse a la nueva situación, puede también denominarse “síndrome general de adaptación”. Puede compararse a otras reacciones generales de defensa como la inflamación o la formación de anticuerpos. Los síntomas de la reacción de alarma son muy similares a los de la toxicosis por histamina o el shock quirúrgico o el anafiláctico; por ello no parece improbable que una parte importante en el desencadenamiento del síndrome sea la liberación de grandes cantidades de histamina o de alguna sustancia similar, y que pueda ser liberada de los tejidos bien mecánicamente durante la agresión quirúrgica, o mediante otros mecanismos en otros

casos. Nos parece que formas más o menos acusadas de esta reacción trifásica representan una respuesta usual del organismo a estímulos diferentes».

Años después, Hans Selye daría una vuelta de tuerca. Su síndrome general de adaptación (GAS: *general adaptation syndrome*) puede ser incluido como un caso extremo del concepto «homeostasis»; pero es manipulable mediante actuaciones externas. «Cuando se establece un equilibrio anormal para proteger de un patógeno potencial, propongo hablar de “heterostasis”; término que refiere el establecimiento de un nuevo estado estable mediante la manipulación exógena —farmacológica— de mecanismos adaptativos. Ello a través de desarrollar y mantener reacciones tisulares defensivas durmientes. En cierto modo sería la contrapartida de “homeostasis” que ha sido definida como el mantenimiento de un estado estable normal por medio de respuestas internas o fisiológicas». En la homeostasis, el equilibrio se mantiene, con los propios recursos y con pequeñas fluctuaciones, dentro del intervalo de valores fisiológicos; por el contrario, en la heterostasis se movilizan artificialmente reacciones inusuales de defensa para permitir resistir agresiones intensas y que, sin ayuda farmacológica, sobrepasan la capacidad de resistencia del organismo.

Un paso más en este esquema de simplificación y de catálogo, lo representa David P Cuthbertson, tal vez el último de los clásicos en este tema. Utilizando el símil de la marea —«reflujo y flujo»—, estableció, en 1942, que, una vez producida la lesión, existen dos fases «perfectamente» delimitadas: una inicial o periodo *ebb*, y una tardía o periodo *flow*. En términos generales, la fase inicial corresponde a la primera etapa de adaptación de Selye, y la tardía, a la fase de resistencia y recuperación del GAS.

Tal vez, la transición la representen Peter Sterling y Joseph Eyer quienes, en 1988, describieron un modelo alternativo —*alostasis*— para describir un proceso adicional para restablecer la homeostasis. Esta nueva hipótesis propone que homeostasis y alostasis son dos mecanismos endógenos responsables de mantener la estabilidad interna del organismo. Frente a homeostasis —permanecer estable mediante la constancia—, alostasis pretende incluir un concepto más dinámico: permanecer estable siendo variable.

En todos los casos, la denominada respuesta metabólica a la agresión consta, en el estado actual del conocimiento, de una maraña de reacciones multiorgánicas secuenciales unas y solapadas las más, puesta en marcha por la lesión a través de la induc-

ción de una serie de mediadores químicos y nerviosos que vehiculan órdenes de ejecución para diferentes elementos y estructuras.

Los organismos sobreviven manteniendo un equilibrio dinámico con el medio ambiente. La organización de esta homeostasis afecta a todos los niveles del organismo: molecular, celular, fisiológico y mental, fundamentalmente conductual. El estrés es una situación de amenaza para dicho equilibrio, y la adaptación al estrés confiere una ventaja para sobrevivir. La adaptación exitosa requiere no sólo capacidad de responder al estrés sino controlar apropiadamente la respuesta (Ver: Inflamación – síndrome de respuesta inflamatoria sistémica).

**Sistemas CRH y LC/NE.** Este sistema complejo de respuesta al estrés se mantiene tónicamente activo; pero tanto estresores físicos o psíquicos cuya intensidad supera cierto umbral, incrementan su actividad. Ello mediado por señales aferentes, nerviosas o químicas, inducidas por la agresión, que inciden sobre centros nerviosos centrales: núcleo hipotalámico productor de hormona liberadora de corticotropina (CRH, *corticotropin-releasing hormone*), y complejo locus caruleus-norepinefrina (LC-NE). Los núcleos CRH y LC-NE son los efectores centrales de la respuesta al estrés. Ambos participan en un circuito reverberante de retroalimentación positiva, mediado por acetilcolina (ACh), en el que la activación de uno provoca la activación del otro miembro del par. Sin embargo, cada uno de los productos liberados específicamente por cada uno de ellos —hormona liberadora de corticotropina y norepinefrina—, inhibe (retroalimentación negativa), respectivamente, su producción. Además, el sistema presenta aloactivación: CRH activa el núcleo LC-NE, y norepinefrina activa el núcleo CRH.

Los sistemas CRH y LC-NE son activados desde la periferia por aferentes del sistema nervioso vegetativo parasimpático, y por circuitos centrales en situaciones de estrés psíquico que utilizan ACh y 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina) como neurotransmisores. Diversos mediadores químicos procedentes de los tejidos lesionados actúan sobre estos centros del estrés, en especial las citoquinas proinflamatorias interleuquinas 1 y 6 (IL-1, IL-6) y el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), que representan los activadores más potentes del sistema CRH. Por su parte, otros mediadores

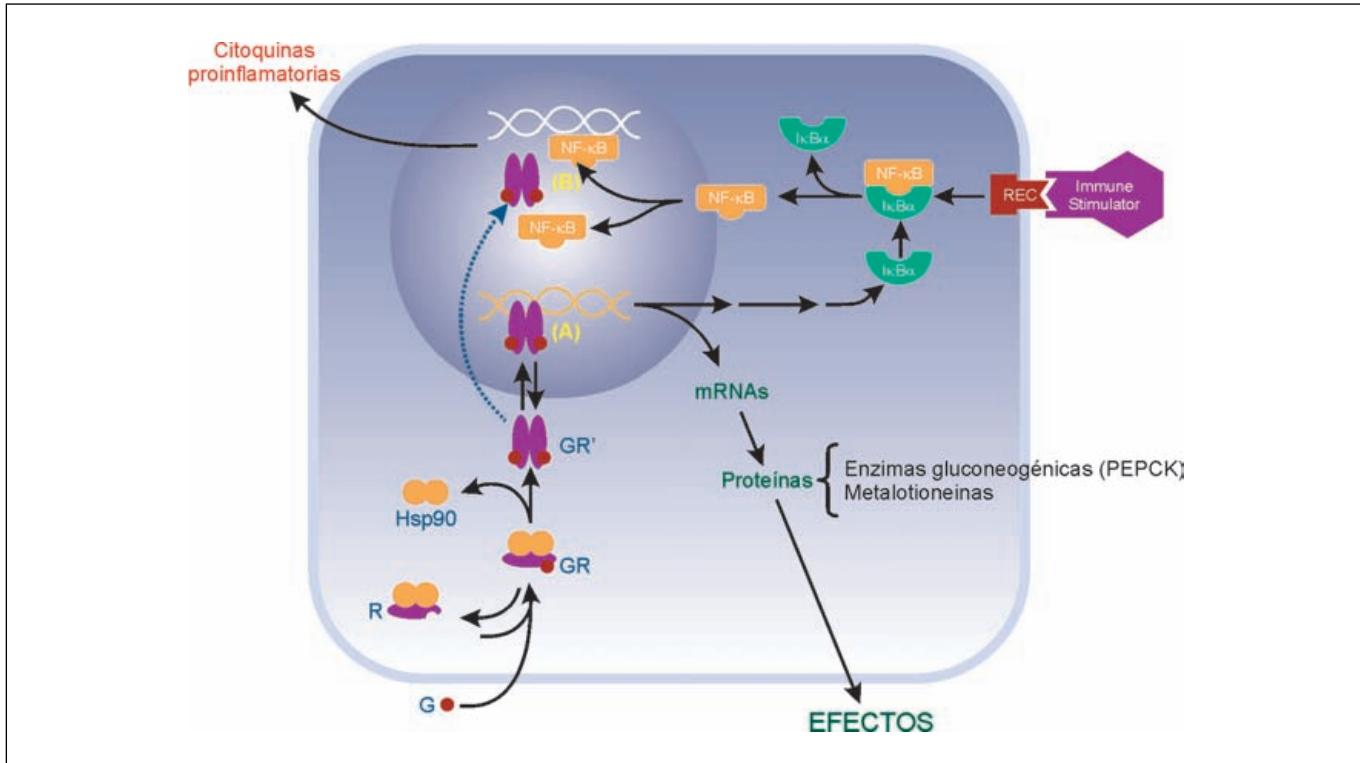
inhiben el sistema como los neurotransmisores GABA, ciertos opioides y la sustancia P. Sin embargo, el inhibidor más potente es el producto final del sistema: cortisol.

CRH estimula la producción de arginina-vasopresina u hormona antidiurética (AVP/ADH) por la neurohipófisis. Ambas moléculas, CRH y AVP/ADH, actúan sinérgicamente sobre la adenohipófisis induciendo la producción y liberación de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) y sobre los núcleos hipotalámicos que liberan péptidos derivados de proopiomelanocortina (POMC). AVP/ADH estimula los sistemas CRH y LC-NE; y los opioides — $\beta$ -endorfina o dinorfina— son analgésicos centrales y, actuando conjuntamente con ACTH, inhiben la secreción de CRH por el hipotálamo.

ACTH estimula la producción de cortisol por la corteza adrenal que lo aporta a la circulación general. Los glucocorticoides actúan en concierto con IL-6 para inducir la producción de proteínas de fase aguda por el hígado; e IL-6 sensibiliza a los adrenocitos a la acción de la ACTH. Por su parte, IL-1 y TNF- $\alpha$  estimulan la producción de IL-6, pero esta última inhibe la producción de las otras dos citoquinas. Los glucocorticoides inhiben la producción de las tres citoquinas, siendo el TNF- $\alpha$  la más sensible y la IL-6 la más resistente. Los glucocorticoides favorecen la producción hepática de angiotensinógeno, un elemento clave en el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Los glucocorticoides son una de las ramas efectoras —eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, HHA— del sistema de estrés. Este eje ofrece dos caras, antiinflamatoria una y metabólica la segunda.

Las actividades tanto las relacionadas como las independientes del estrés, se regulan a través de dos tipos de receptores de glucocorticoides. El receptor tipo-1 de alta afinidad o receptor mineralcorticoide media las acciones derivadas de las fluctuaciones circadianas de la hormona, independientes del estrés y que representan las funciones constitutivas del cortisol; el receptor tipo-2 de baja afinidad o receptor glucocorticoide media los niveles de respuesta al estrés, no sometidos a ritmo circadiano y que presentan acciones activadoras o inhibidoras según la diana. Sólo, aproximadamente, el 25% del cortisol circula en forma libre o activa; el resto lo hace acoplado a



**Figura 11.** El glucocorticoide cortisol libre (G) atraviesa sin dificultad la membrana celular. Una vez en el citosol se liga a un receptor específico (R), formando un complejo (GR). Esta unión provoca la demolición del constructo, liberándose proteína de estrés 90 (Hsp90) que actúa como estabilizador del receptor en su forma no ligada. GR dimeriza para formar un factor nuclear o factor de transcripción activo (GR'). GR' tiene dos efectos. (A) Potencia la expresión del factor inhibidor del factor nuclear κB (IκBα), bloqueando la interacción de dicho factor (NF-κB) con su secuencia operativa que, de interaccionar, potenciaría la expresión de un conjunto de genes proinflamatorios. Por otro lado (B), GR' bloquea directamente la interacción de NF-κB con su diana.

una proteína transportadora —transcortina—, que también transporta aldosterona. El cortisol libre atraviesa la membrana celular y se acopla en el citoplasma a un complejo receptor nuclear (NR, *glucocorticoid nuclear receptor*)-proteína de estrés (HSP, *heat shock protein*): NR-Hsp90. El acoplamiento libera a la HSP y el constructo NR-glucocorticoide se transloca al núcleo para acoplarse a elementos de respuesta específicos de genes diana. Dicho acoplamiento atempera la traducción de ciertos genes (por ej., *IL-1* y *TNF*) proinflamatorios, e incrementa la de otros (por ej., factor I κB, inhibidor del NF-κB —factor nuclear proinflamatorio por excelencia) antiinflamatorios (**Figura 11**).

Los glucocorticoides pueden modular la respuesta inmunológica a través de numerosas vías, que incluyen la expresión génica, la traducción y el procesamiento posttraduccional, la secreción de proteínas y la proliferación y diferenciación de progenitores proinflamatorios. Los glucocorticoides inhiben las funciones de virtualmente todas las células proinflamatorias; acción

mediada por alterar la transcripción de genes citoquímicos, en especial *IL-1*, *TNF-α* e *IL-6*, que estimulan el eje HHA de manera independiente o sinérgicamente. Además, los glucocorticoides inducen apoptosis en dichas células.

La segunda cara del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal se orienta hacia el metabolismo. El nombre glucocorticoide proviene de observaciones tempranas que implicaron a esas hormonas en el metabolismo de la glucosa. Durante el ayuno, el cortisol estimula varios procesos que, colectivamente, sirven para mantener e incluso incrementar, la concentración de glucosa en sangre. Tales efectos incluyen:

- estimular la gluconeogénesis hepática, que resulta en la síntesis de glucosa a partir de susstratos no hidrocarbonados tales como aminoácidos y lípidos. Para ello, el glucocorticoide potencia la expresión del conjunto de genes que controla la producción de las enzimas glucone-

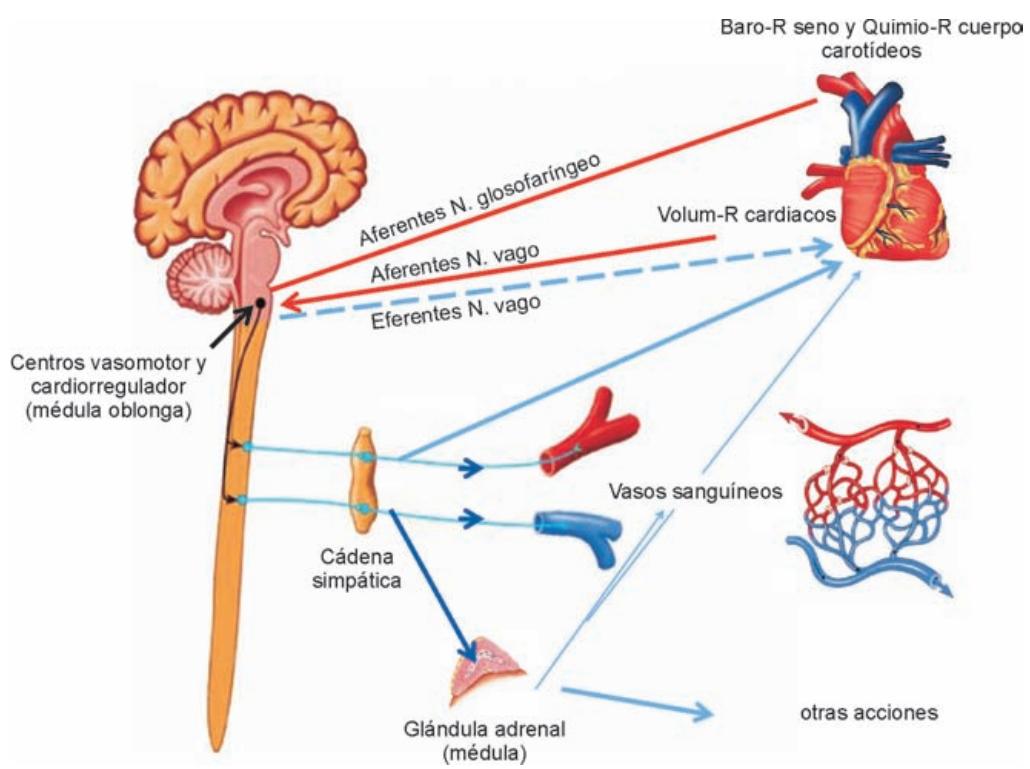
génicas clave: glucosa-6-fosfatasa, fructosa-1,6-bifosfatasa, piruvato carboxilasa y fosfoenolpiruvato carboxiquinasa;

- movilizar aminoácidos —catabolismo proteico— de tejidos extrahepáticos, en especial de los músculos estriados —prioritariamente alanina— y que servirán de sustrato gluconeogénico.
- inhibir el transporte facilitado de glucosa en los tejidos muscular y adiposo, un mecanismo encaminado a conservar glucosa disponible para el cerebro, y
- facilitar la lipólisis en los adipocitos, de manera que los ácidos grasos puedan ser utilizados como sustrato energético en tejidos como el muscular y, en especial, el miocardio; además, el glicerol liberado proporciona otro sustrato para la gluconeogénesis.

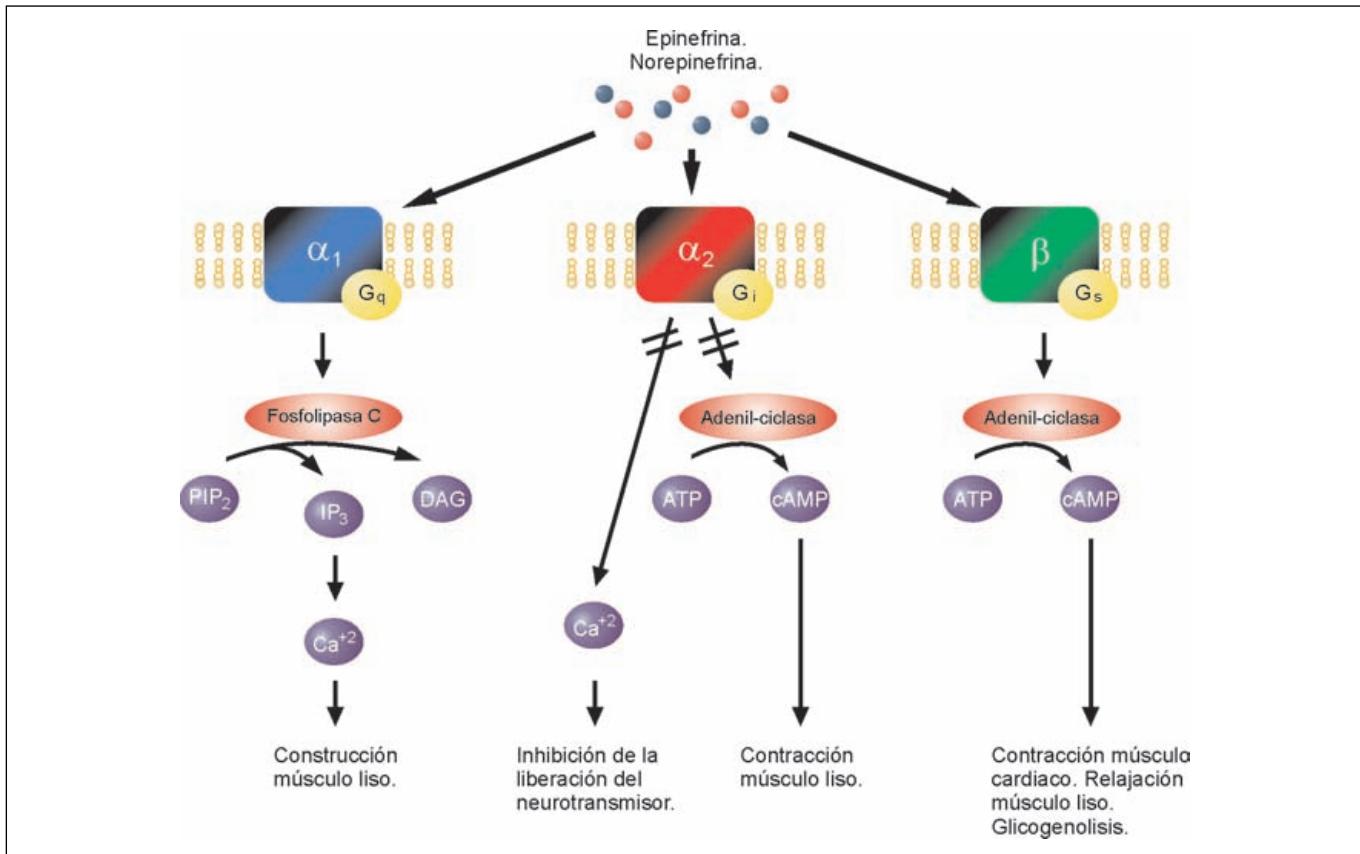
El sistema nervioso simpático (SNS, *sympathetic nervous system*) es responsable de la regulación, positiva y negativa, de numerosos mecanismos homeostáticos en los organismos vivos (**Figura 12**). Fibras

nerviosas eferentes procedentes del SNS inervan los tejidos de la práctica totalidad de los sistemas orgánicos y regulando por ello funciones tan diversas como el diámetro de la pupila, la motilidad intestinal o la diuresis. Alcanzó relevancia cuando se demostró su protagonismo en el control neurógeno y hormonal en la reacción al estrés conocida como respuesta de lucha o huída (*fight-or-flight response*).

Tal respuesta fue descrita por W. B. Cannon en 1929, y propone que los animales reaccionan ante una agresión con una brusca activación del sistema nervioso simpático, que pone a animal ante la disyuntiva de hacer la frente o huir. Este hecho fue posteriormente reconocida como el primer estadio del síndrome general de adaptación. Esta respuesta se denomina «simpático-adrenal» porque las fibras preganglionares simpáticas terminan —utilizan acetilcolina como neurotransmisor— en la médula adrenal y activan la secreción de catecolaminas —epinefrina y norepinefrina, proporción 15/1— por esa glándula. Sin embargo, una gran parte de la respuesta simpático-vegetativa que incide primariamente sobre el sistema cardiovascular



**Figura 12.** Esquema de la respuesta simpático-adrenal. Ver: texto.



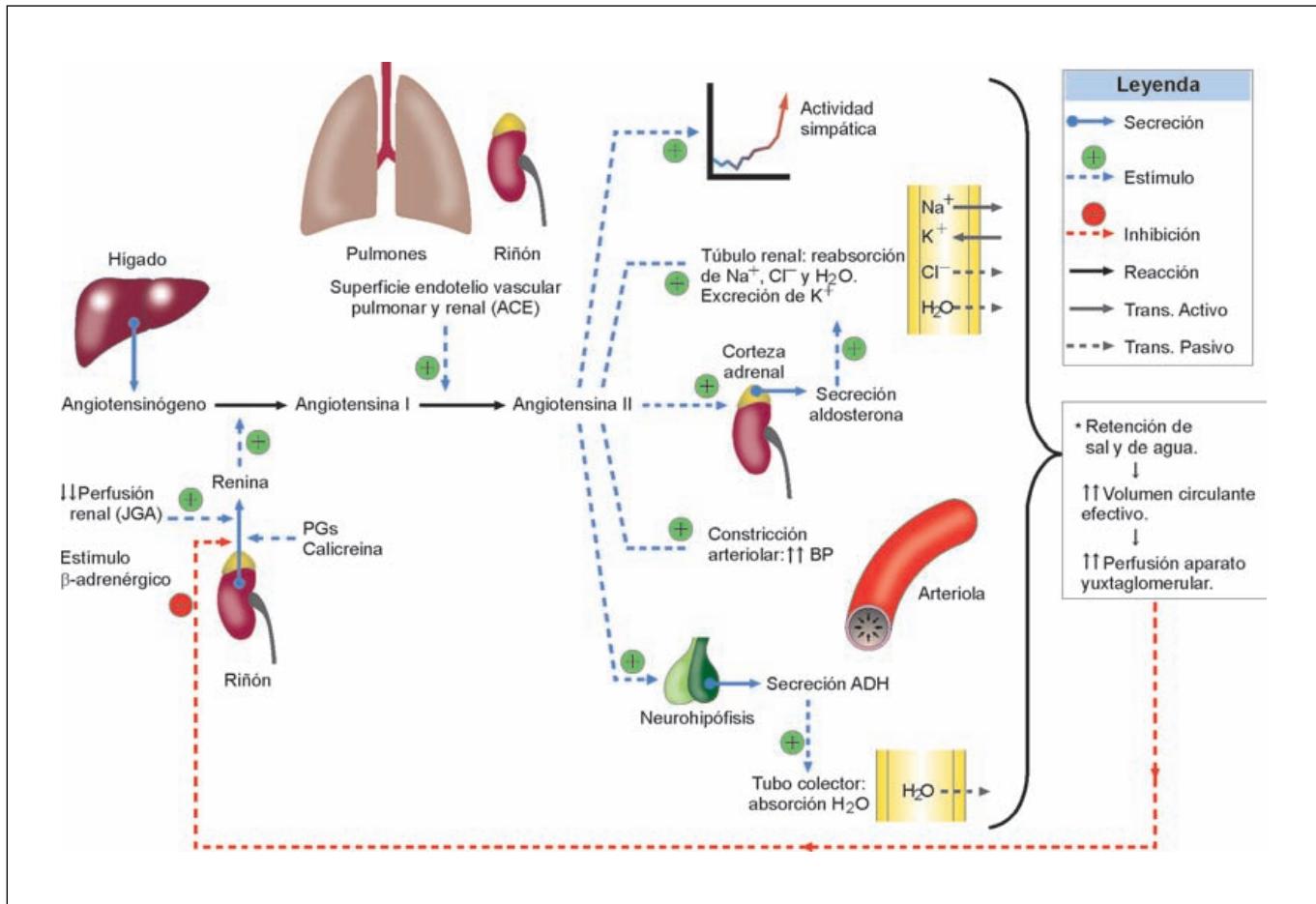
**Figura 13.** Mecanismo de los receptores adrenérgicos. Adrenalina (epinefrina) o noradrenalina (norepinefrina) son ligandos de uno o varios de los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  o  $\beta$ . El receptor  $\alpha_1$  se acopla a proteína Gq, cuyo resultado es un incremento del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular que incita la contracción del músculo liso vascular. Por su parte,  $\alpha_2$  se acopla a Gi, que causa una disminución de la actividad cAMP y, ello, relajación del músculo liso vascular. Los receptores  $\beta$  se acoplan a proteína Gs, aumentando la actividad intracelular de cAMP, que se traduce en un efecto inotrópico positivo, la relajación de la musculatura lisa y glicogenolisis.

se efectúa de manera directa a través de la norepinefrina liberada por las terminaciones nerviosas que tachonan la totalidad de ese sistema. Las catecolaminas provocan acciones específicas tras ligarse con una serie de receptores que pertenecen a dos tipos: receptores tipo  $\alpha$  y receptores tipo  $\beta$ , existiendo varios subtipos de cada uno de ellos (Figuras 13).

Las acciones específicas de los receptores del tipo  $\alpha_1$  incluyen, de manera destacada, la contracción de la musculatura lisa vascular, que se traduce en vasoconstricción de la mayoría de los vasos: piel, sistema gastrointestinal, riñón y cerebro. Las acciones mediadas a través de los receptores del tipo  $\alpha_2$  incluyen: inhibición de la liberación de insulina e inducción de la liberación de glucagón, por el páncreas; hipoperistaltismo del tracto gastrointestinal; agregación plaquetaria, y retroalimentación negativa del sistema. Por su parte, las acciones mediadas a través de los receptores

pertenecientes a los subtipos  $\beta$  incluyen, según su localización: aumento del gasto cardíaco por mecanismos cronotrópicos e inotrópicos; liberación de renina por células del aparato yuxtaglomerular renal; inducción de lipolisis adipocítica y de glicogenolisis y gluconeogénesis hepáticas; dilatación de las arteriolas de la musculatura esquelética, inhibición de la liberación de histamina por los mastocitos. La mayor parte de sus acciones metabotrópicas van parejas a las de los glucocorticoides.

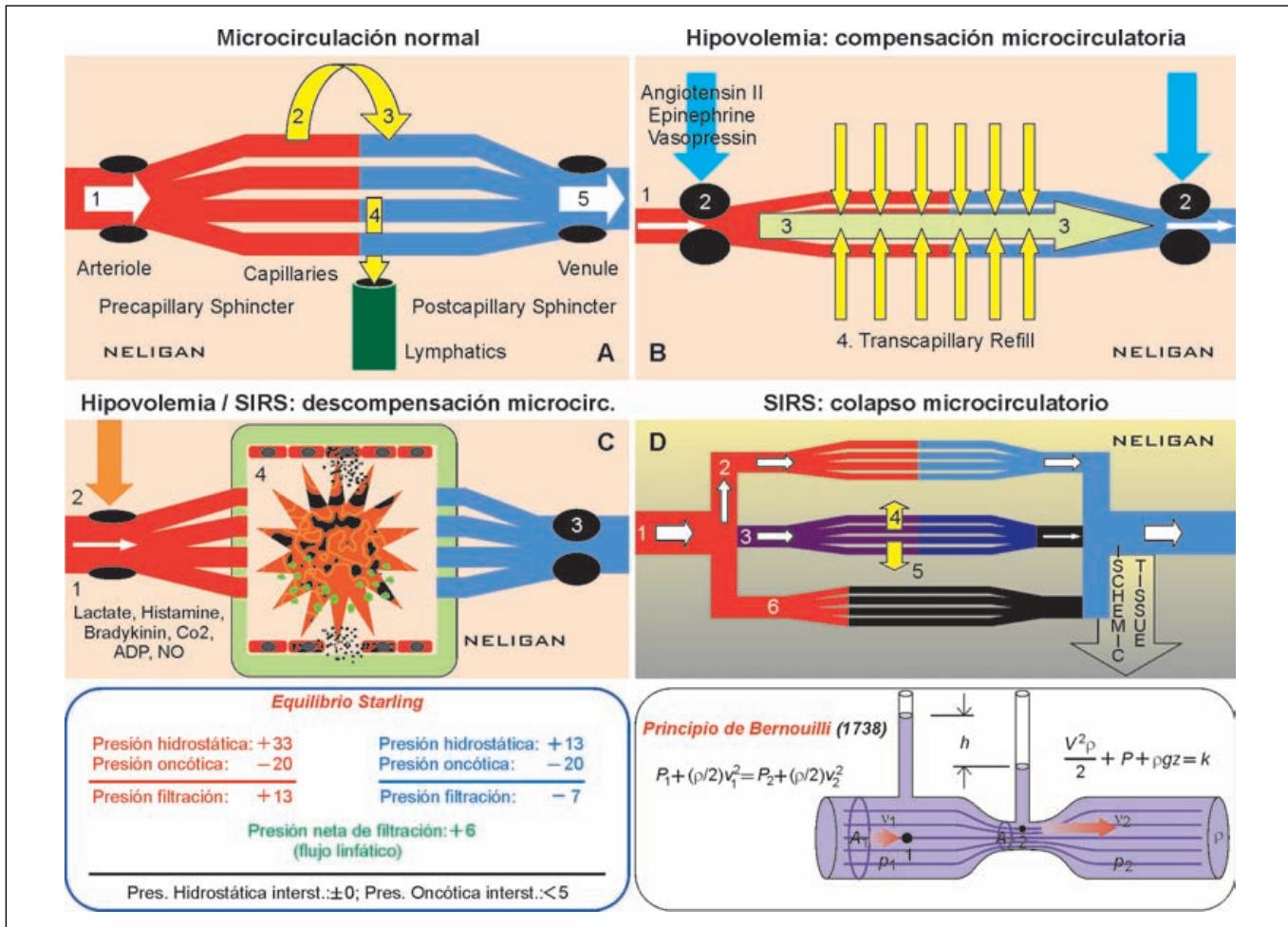
Un segundo mecanorreceptor que, junto con el seno carotídeo lidera la reacción frente a la hiovolemia, es el aparato juxtaglomerular. Mientras el seno carotídeo está comprometido con los mecanismos de ajuste del sistema cardiovascular —gasto cardíaco y resistencia vascular sistémica—, el complejo yuxtaglomerular se ocupa de evitar cualquier pérdida renal de volumen. La renina o angiotensinogenasa es una enzima circulante



**Figura 14.** Sistema «renina-angiotensina-aldosterona». La disminución de la presión de perfusión renal estimula a pericitos especializados del aparato yuxtaglomerular que, espoleados por la presencia de ACTH, segregan renina o angiotensinogenasa. Renina procesa angiotensinógeno liberado por el hígado, que incrementa su producción por la presencia de cortisol, dando lugar a angiotensina I. Este sustrato es procesado por la enzima conversora de angiotensina (ACE) presente en la superficie de los endotelios de las arterias pulmonares y renales. El producto, angiotensina II, es un potente vasoconstrictor, aunque efectúa otras labores: incrementa la actividad simpática, la reabsorción renal de sodio y de agua por los colectores renales, la secreción de aldosterona por la corteza adrenal y la de hormona antidiurética (AVP/ADH) por la neurohipófisis. Estos tres últimos efectos actúan sinérgicamente para conservar volumen por el riñón y, subsiguientemente, recuperar el intravascular. La disminución de la presencia de sodio en el fluido tubular del riñón ejerce un efecto autorregulador local, a través de la producción de autacoides —prostaglandinas (PGs) y calicreína—, que estimula la producción de renina.

involucrada en el sistema renina-angiotensina-aldosterona que participa en el control del volumen extracelular —aldosterona— y del tono vascular —angiotensina—, y, consecuentemente, en la regulación de la presión arterial. La enzima es secretada por el riñón, por células yuxtaglomerulares —pericitos especializados de la pared de la arteriola aferente a la correspondiente nefrona— especializadas, en respuesta a la disminución en la presión de perfusión renal; también en respuesta a la disminución del cloruro sódico filtrado —el sensor lo forman células especializadas de la porción de retorno del tubulo colector distal (mácula densa)— y al estímulo catecolaminérgico provocado

por la inervación simpática renal. La renina circula en la sangre e hidroliza angiotensinógeno, proporcionado por el hígado y cuya producción es estimulada por glucocorticoides, en angiotensina I. Este producto intermedio es procesado en los pulmones y en el propio riñón por la enzima conversora de angiotensina (ACE, *angiotensin converting enzyme*) en angiotensina II, el producto final activo. La angiotensina II tiene una función dual; por lado es un potente vasoconstrictor y, por otro, activa adrenocitos de la zona glomerular de la corteza adrenal que producen y segregan aldosterona, un mineralcorticoide. La aldosterona, cuya síntesis también es estimulada por ACTH, obliga a los túbulos

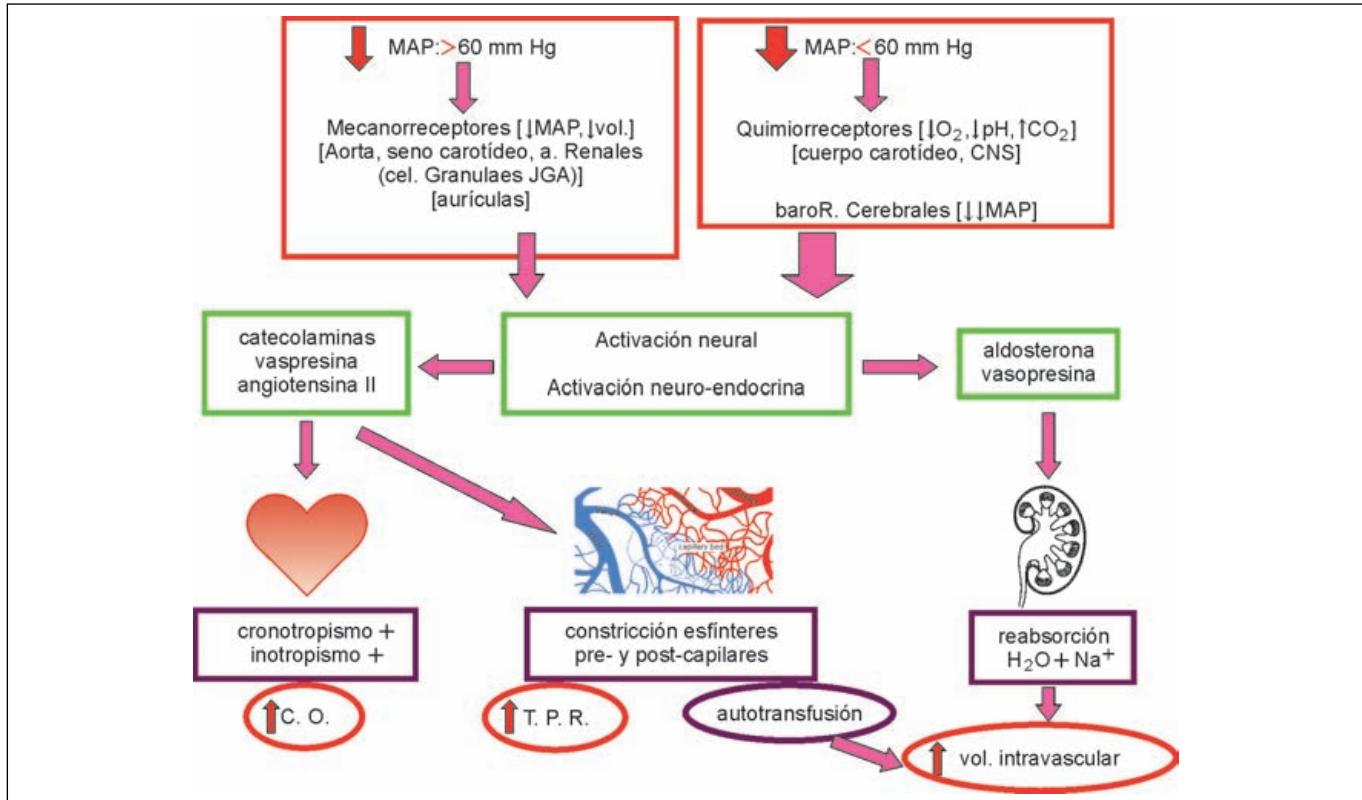


**Figura 15.** (A). 1. El tono del esfínter precapilar permite el flujo a través de la red capilar. 2. El fluido circulatorio es filtrado en el territorio arteriolocapilar, y (3) retorna en el lado venular, o (4) a través de los capilares linfáticos (2-4 L/24 h). 5. La sangre es evacuada a través del esfínter post-capilar venular hacia el sistema venoso. (B). 1. La hipotensión desencadena un reflejo vasoconstrictor, que provoca la (2) contracción de esfínteres pre y postcapilares. 3. Para mantener el flujo se aumenta la velocidad, que crea un efecto Venturi. 4. Se succiona líquido extracelular a lo largo del capilar. Este fenómeno se denomina relleno transcapilar, y permite la movilización de líquido intersticial. (C). 1. Si la hipoperfusión continua, diversos metabolitos promueven la pérdida de tono de los esfínteres vasculares. 2. Los esfínteres precapilares, más sensibles, se relajan, 3. Los esfínteres postcapilares son más resistentes y siguen contraídos. 4. La sangre se estanca en el lecho capilar y la ausencia de flujo es un potente proinflamatorio. Se inicia la lesión del endotelio capilar. (D). 1. Si la situación no revierte, los esfínteres postcapilares acaban cediendo. 2. Algunos lechos capilares perfunden con normalidad. 3. La mayor parte de la red capilar está dañada, y ello conlleva (4) escape de fluido, y (5) edema tisular que, al 1 presión tisular, primero 1 y luego bloquea el flujo linfático. El edema acaba comprometiendo la oxigenación. 6. El estasis venoso activa la coagulación, microtrombos ocluyen los microvasos y el flujo se detiene. El efecto Venturi, fiel reflejo del principio de Bernoulli y la ecuación de Starling, soportan el escenario capilar. Daniel Bernoulli (1700-1782), matemático germano-helvético. Giovanni B. Venturi (1746-1822), físico italiano. P: presión; v: velocidad; ρ: viscosidad dinámica; az: vector direccinal del flujo; k: constante (Ver: NELIGAN P, 2006).

distales y colectores renales a reabsorber sodio y agua, excretando potasio, y, por tanto, al disminuir e incluso anular la diuresis, recupera volumen (**Figura 14**).

**El territorio arteriolo-cápilo-venular.** En condiciones normales y basales, los esfínteres arteriolares, precapilares y venulares mantienen un tono activo que regula el flujo en el territorio tisular. Su apertura o rela-

jación depende de las exigencias metabólicas locales. En cualquier caso, el intercambio de moléculas no gaseosas —O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> y NO— circulan por difusión—exige su paso por el espacio intersticial, lo que acarrea un ir y venir de agua y solutos cuya homeostasis está regulada por el denominado equilibrio Starling (**Figura 15**). La hipotensión que sigue a la pérdida de volumen desencadena un reflejo simpático que provo-



**Figura 16.** Resumen de los mecanismos que intervienen en el mantenimiento de la homeostasis cardiovascular en situaciones de hipoperfusión hipovolémica posthemorrágica. Los reflejos quimiorreceptores incrementan con  $MAP \leq 60$  mm Hg, cuando la activación neural mediada por reflejos barorreceptores es mínima. La acidosis resultante de la hipoperfusión orgánica estimula quimiorreceptores centrales y periféricos. La hipoxia detectada por los cuerpos carotídeos incrementa la vasoconstricción periférica. El estímulo respiratorio puede potenciar el retorno venoso (bomba abdomino-torácica). Cuando  $MAP \leq 60$  mm Hg, la perfusión cerebral disminuye porque se encuentra por debajo del nivel de autorregulación. La isquemia cerebral provoca una descarga simpática muy intensa, varias veces superior a la causada por los reflejos barorreceptores.

ca la contracción de los esfínteres pre y postcapilares; ello provoca un incremento en la velocidad de flujo que crea un efecto Venturi en el lecho capilar operativo. Dicho efecto provoca la succión de líquido intersticial —rellanado capilar— que puede suponer hasta 1 L/h, y que representan un componente importante del contexto general de compensación ante hipovolemia (**Figura 16**). Tal tromba de fluido a los vasos capilares provoca una dilución del fluido capilar, una disminución de su viscosidad y una mejora en las condiciones de flujo. Si la situación de hipoperfusión se mantiene, la acidosis metabólica interfiere con los mecanismos de compensación vascular. Los esfínteres precapilares son más sensibles a la acidosis y dejan de responder a los vasoconstrictores; ello hace que la sangre inunde el lecho capilar que, estancándose, activa el endotelio vascular que libera sustancias proinflamatorias que comienzan a lesionar la propia pared capilar. Finalmente y ante la persistencia de la acidosis, los

esfínteres venulares acaban cediendo y se establece una vasoplejia de la red vascular tisular. La mayor parte de la red capilar está dañada, y ello conlleva escape de fluido y macromoléculas, que provocan edema tisular. En una primera fase, el incremento de la presión hidrostática tisular incrementa el flujo linfático, pero al alcanzar cierto nivel bloquea el flujo linfático. El edema acaba comprometiendo la oxigenación, y la presencia de macromoléculas crea un círculo vicioso. El estasis venoso activa la coagulación, microtrombos ocluyen los microvasos y el flujo se detiene.

**Territorios vasculares especialmente susceptibles.** La característica principal que diferencia el flujo de sangre en el cerebro de otras circulaciones regionales (por ej., riñón, miocardio) es su constancia. El flujo cerebral permanece constante a pesar de amplias fluctuaciones en la presión arterial: 60-150

mm Hg. Si la presión sistólica desciende, se produce una disminución de la resistencia vascular cerebral —autorregulación—, pero a presiones <60 mm Hg el flujo de sangre cerebral disminuye de manera brusca. La hipoperfusión cerebral provoca una respuesta vasoconstrictora sistémica —reacción de Cushing— más potente que la desencadenada por los barorreceptores periféricos.

La circulación en la mucosa digestiva es especialmente sensible a los mecanismos vasoconstrictores mediados por norepinefrina y angiotensina II; en este último caso, los receptores de la red vascular gastrointestinal presentan una afinidad quíntuple a la del resto de los territorios vasculares. Esta vasoconstricción desproporcionada tiene claros efectos nocivos. Mucosa gástrica: fracaso de los mecanismos protectores de la autodigestión mediada por pepsina en un ambiente enrarecidamente ácido, lo que produce úlceras gástricas de estrés que sangran con facilidad. Intestino delgado: tan extensa y debilitada mucosa intestinal facilita la extravasación plasmática, con edema generalizado de la pared; además, el estímulo simpático provoca hipoperistaltismo, que facilita el edema y la exudación luminal. La acumulación de líquido en la pared y en la luz intestinal es de especial relevancia a la hora de valorar el «tercer espacio» de fluido corporal —intracelular o primer espacio, intravascular o segundo espacio y extracelular extravascular o tercer espacio. Intestino grueso: la isquemia de su mucosa provoca la ruptura de esta barrera bacteriana, que permite la exportación por esos microorganismos de diferentes toxinas que ganan acceso al territorio extraluminal.

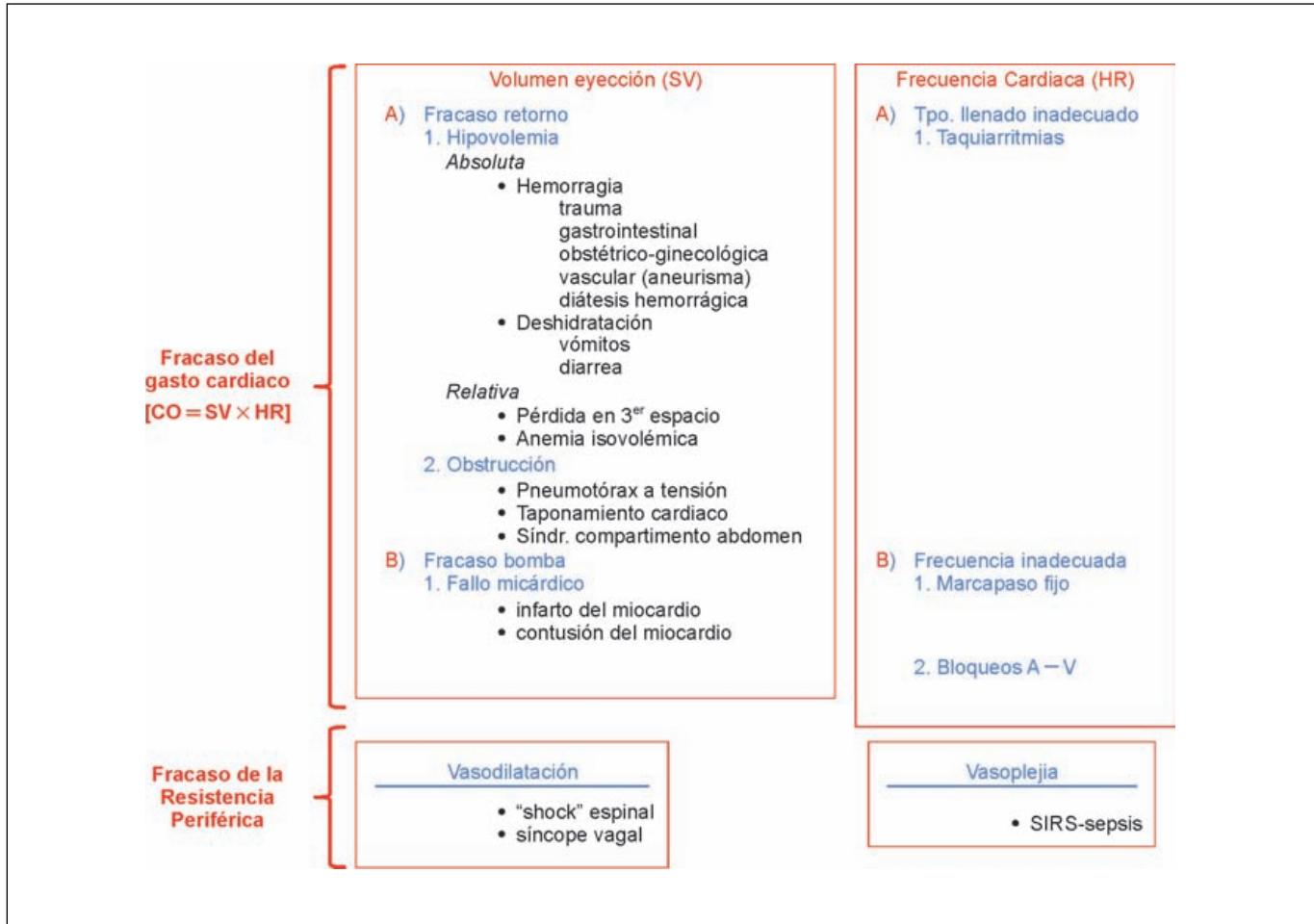
El corazón es un convertidor eficiente de energía. En una serie de reacciones enzimáticas reguladas con gran precisión, el músculo cardíaco convierte energía química en energía mecánica; para ello utiliza diariamente varios kilogramos de ATP. No sorprende que un tercio de la masa miocítica cardíaca corresponda a mitocondrias. El corazón de los mamíferos se describe como un sistema metabólicamente omnívoro; ello por su capacidad de oxidar ácidos grasos y carbohidratos, bien simultáneamente o alternativamente. El dominio de un metabolismo basado en ácidos grasos en el corazón en situación de ayuno dio lugar al concepto «ciclo glucosa-ácidos grasos». Cuando el corazón está sometido a una situación de estrés cambia rápidamente

las grasas por los carbohidratos como sustrato para producción de energía oxidativa, y reactiva para ello un programa génico fetal que, aunque inicialmente es adaptativo le condena a una pérdida de flexibilidad metabólica. Si la situación hemorrágica empeora y la presión arterial se derrumba, el flujo coronario disminuye, el aporte de oxígeno se hace insuficiente y el corazón queda preso de su adaptación inicial para producir más ATP: la disminución de la perfusión coronaria afecta de manera adversa la contractilidad miocárdica.

**Acidosis metabólica hiperlactacidémica.** Si la hipoperfusión persiste el desenlace es una acidosis metabólica hiperlactacidémica que pone en marcha mecanismos compensadores ventilatorios —taquipnea— a través del estímulo de quimiorreceptores ya operativos por la hipoxemia. En un principio la hiperventilación puede tener, además, un efecto circulatorio positivo al incrementar, en cada inspiración profunda que disminuye la presión intratorácica, el retorno venoso. La disminución del pH tiene múltiples efectos deletéreos: a) cardiovasculares: empeoramiento de la contractilidad miocárdica, dilatación arteriolar con vasoconstricción, aumento de la resistencia vascular pulmonar, hipotensión, disminución del umbral para arritmias ventriculares, disminución de la respuesta cardiaca a las catecolaminas; respiratorios: hiperventilación, fatigabilidad muscular que puede llegar a provocar dificultad ventilatoria, disnea; metabólicos: resistencia a la insulina, inhibición de la glicolisis anaerobia, reducción de la síntesis de ATP, hipertotasemia ( $\uparrow 0.6$  mEq/L por cada  $\downarrow 0.10$  unidades pH), o cerebrales: obnubilación y coma.

## Aspectos clínicos del shock hemorrágico

No todos los pacientes con hipoperfusión tisular de resultas de hemorragia masiva ingresan en los servicios de urgencias de los hospitales con signos de shock. La ausencia de un diagnóstico de certeza no debe diferir las maniobras de resucitación tras hipovolemia grave, cuando la historia clínica, la exploración física o los datos del laboratorio indican la existencia de hemorragia. El personal de los equipos móviles de emergencia debe realizar una estimación de la pérdida de volumen sobre la base de la frecuencia del pulso y la presión arterial periférica (**Tabla III**). Un pulso ra-



**Tabla VIII.** Fracaso circulatorio  $[BP = CO \times TPR]$ .

dial palpable exige una presión sistólica  $>80$  mm Hg; el pulso femoral,  $>70$  mm Hg, y el pulso carotídeo,  $>60$  mm Hg.

La etiología del shock en pacientes traumatizados es, muy probablemente, hemorrágico; aunque deben considerarse otra serie de causas, también probables, en tales pacientes: contusión cardiaca, lesión de la médula espinal, neumotórax a tensión o taponamiento cardíaco. Otras causas frecuentes de shock hemorrágico son: hemorragias digestivas —varices esofágicas en pacientes con hipertensión portal, gastritis, úlceras gastroduodenales, divertículos de colon o cánceres digestivos—; rupturas aneurismáticas de la aorta tóra-co-abdominal; complicaciones de tratamientos anticoagulantes, o complicaciones obstétrico-ginecológicas —placenta previa, embarazo ectópico (la evaluación de un shock hipovolémico de cualquier causa, en una mujer en periodo fértil, debe incluir la comprobación

de un posible embarazo) o ruptura de quiste ovárico (**Tabla VIII**).

Si la valoración de la hemorragia externa presenta dificultades, calcular pérdidas internas es extraordinariamente complicado. Lesiones víscero-vasculares torácicas pueden arrojar varios litros de sangre en la cavidad torácica sin evidencia externa de hemorragia. Lesiones de vísceras —hígado o bazo— y de grandes vasos intraabdominales, pueden provocar la rápida y total pérdida del volumen sanguíneo en la cavidad abdominal; y desgarros de los mesos pueden seguirse de hemorragias masivas retroperitoneales. Grandes hemorragias hacia la luz del tramo digestivo se suelen acompañar de hematemesis o de hematocequia.

Las fracturas de pelvis y de fémur pueden provocar pérdidas significativas de sangre en el espacio intersticial tisular sin signo externo alguno, en parte por la li-

beración central de opioides. Los traumatismos craneoencefálicos rara vez causan hipotensión y, excepcionalmente provocan hemorragia cuantiosamente significativa. En cualquier caso puede existir ansiedad, por liberación de catecolaminas y por moderada disminución del flujo cerebral, que si empeora provoca confusión, coma y, eventualmente, muerte. Característica del paciente en shock hipovolémico es la palidez, frialdad y sudoración cutáneas; las dos primeras por vasoconstricción de la red vascular dérmica y, lo segundo, por el estímulo catecolaminérgico de las glándulas sudoríparas. Existe también prolongación del tiempo de relleno arteriolocapilar cutáneo ( $>2$  s), y, en el paciente con sonda vesical, oligoanuria. Aun consciente, el individuo en shock no suele referir dolor intenso alguno, en parte por la liberación central de opioides por el estímulo de CRH y AVP. En primer lugar por la hipoxia secundaria a la pérdida de sangre y, luego, como mecanismo de compensación de la acidosis metabólica desarrollada, el paciente tiene taquipnea. La sed, en el paciente consciente, es característica de la situación hipovolémica.

Ante un politraumatizado con síntomas de hipoperfusión pero sin signos directos o indirectos de hemorragia deben considerarse una serie de posibilidades: contusión cardiaca, taponamiento cardiaco y neumotórax a tensión. En el primer caso el paciente puede presentar un shock cardiogénico; en los otros dos, un boqueo del retorno venoso. Ambos casos —fallo de la bomba y bloqueo del retorno venoso— comparten un signo ausente en situación de hemorragia: ingurgitación de las yugulares a la inspección clínica y una presión venosa central  $>15$  mm Hg en la exploración hemodinámica. También son comunes a las situaciones de bloqueo del retorno venoso un conjunto de signos clínicos —distrés respiratorio, taquicardia e hipotensión— conocido como triada de Beck, pulso paradójico —presión sistólica disminuye  $>10$  mm Hg en cada inspiración— y signo de Kussmaul —incremento de la presión venosa central en cada inspiración. El neumotórax a tensión es una emergencia médica que exige terapia inmediata; una actuación que no puede diferirse por la obtención de pruebas complementarias aunque necesarias. La maniobra, tan eficaz como sencilla, es la inserción de un trocar de grueso calibre a través del segundo espacio intercostal, en su línea media, como válvula de escape para el aire acumulado a tensión en el espacio pleural. En caso de

taponamiento cardiaco, la pericardiocentesis es el tratamiento de elección al evacuar la sangre acumulada a tensión en el saco pericárdico. Es importante el diagnóstico diferencial entre taponamiento cardiaco y shock cardiogénico; en este último caso el tratamiento es fundamentalmente farmacológico, debiendo restringirse el aporte de líquidos. A pesar de una presión venosa central incrementada, en los casos de bloqueo del retorno venoso está indicada la fluidoterapia. Otra situación que siempre debe valorarse —en especial en accidentes de tráfico— es la existencia de un infarto del miocardio previo al traumatismo originario de la hemorragia y shock hipovolémico subsecuente. También es frecuente la toma por un amplio sector de la población de antiagregantes plaquetarios o de hipocoagulantes, que facilitan la hemorragia.

Un hecho importante es que la cirugía es la principal causa de hemorragias graves; definidas estas como la pérdida de  $\geq 20\%$  del volumen total de sangre. En particular, procedimientos cardiovasculares, resecciones y trasplantes de hígado, cirugía ortopédica, especialmente de cadera y cirugía de la columna vertebral. Desde luego que la mejor prevención es el refinamiento de las técnicas quirúrgicas y anestésicas. Sin embargo, existen situaciones que por la complejidad del procedimiento o por incidir alteraciones hemostáticas es necesario recurrir a profilaxis farmacológica. Las medicaciones que han sido más extensamente evaluadas como agentes hemostáticos en las situaciones apuntadas han sido agentes antifibrinolíticos —aprotinina (inhibe directamente la enzima fibrinolítica plasmina, las calicreinas plasmática y tisular y el factor XII activado), ácido aminocaproico y ácido tranexámico (inhiben el acoplamiento de la plasmina a la fibrina)—; sustancias que incrementan los niveles del factor VIII y del factor von Willebrand —desmopresina, un análogo sintético de la ADH—, y factor VII activado recombinante, que actúa a nivel local por unirse al factor tisular expuesto tras la lesión de la pared vascular, generando pequeñas cantidades de trombina suficientes para activar a las plaquetas (Ver: P. M. Mannucci y M. Levi).

## Tratamiento del shock hemorrágico

Los objetivos primarios de la reanimación por shock hemorrágico son detener la hemorragia y

FLUIDO	COMPARTIMENTO	mOs/L	pH	Na / Cl	TAMPÓN
DERIVADOS SANGRE					
Plasma	intravascular	308	7.4	140/100	proteína CO <sub>3</sub> HNa
CRISTALOIDE					
Isotónico					
Salino 0.9%	extracelular	308	5.7	154/154	ninguno
Ringer-lactato	extracelular	275	6.7	130/109	D-lactato
Dextrosa 5%	extracelular	252	5.0	0	ninguno
Hipertónico					
Salino 7.5%	extracelular	2567	5.7	1283	ninguno
COLOIDE					
Albúmina 5%	intravascular	309	6.4-7.4	130-160	CO <sub>3</sub> HNa
Albúmina 25%	intravascular	312	6.4-7.4	130-160	CO <sub>3</sub> HNa
Almidón 6%	intravascular	310	5.5	154	ninguno
Dextrano 40	intravascular	200	7.4	155	ninguno
Wisconsin	intravascular	320	7.4	25	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>

**Tabla IX.** Soluciones de remplazamiento.

restablecer el volumen circulatorio. Pacientes con hemorragia activa deben recuperar cuanto antes su fluido intravascular, porque la oxigenación de sus tejidos no se verá comprometida, aun con concentraciones disminuidas de hemoglobina, mientras mantengan un volumen circulante adecuado. En un individuo con hemorragia activa, la concentración de hemoglobina tiene un valor diagnóstico dudoso, pues lleva tiempo conseguir el equilibrio entre los diferentes compartimentos intravasculares. La terapia debe guiarse por la tasa de la hemorragia y cambios en parámetros hemodinámicos como presión sanguínea arterial, frecuencia cardíaca, presión venosa central, presión arterial pulmonar de enclavamiento y saturación de la sangre mixta. Cuatro cuestiones dominan el tratamiento de cualquier paciente en shock: qué tipo de fluido debe administrarse, qué cantidad, a qué velocidad y qué objetivos terapéuticos.

No se conoce el fluido ideal para tratar el shock hemorrágico (Ver: T. I. Malinin et al; A. Pope et al). En el año 1883, Sidney Ringer observó que corazones perfundidos con soluciones a base de agua del grifo funcionaban más tiempo que aquellos otros a los que

se aplicaban soluciones preparadas con agua destilada. Ringer intuyó que el calcio del agua corriente era el responsable. Sesenta años después, Alexis F. Hartmann adicionó lactato para combatir la acidosis hiperclorémica que se producía en niños con diarreas copiosas, en los que se producía una depleción de sodio. Así nació la solución cristaloide isotónica más ampliamente empleada en el tratamiento hipovolémico: solución Ringer-lactato. Frente a ello, Alfred Blalock aportó pruebas experimentales sobre la bondad del plasma —una solución coloide— como fluido de resuscitación.

La discusión se centra en la elección de soluciones cristaloides isotónicas o coloides (**Tabla IX**). La solución cristaloide Ringer-lactato es el fluido utilizado con mayor frecuencia en la fase de resuscitación en el tratamiento del shock. Es segura y económica, y se equilibra con rapidez a través del compartimento extracelular, restableciendo el déficit de fluido extracelular que se asocia a la pérdida de sangre. Sin embargo, a causa de ese rápido equilibrio con el espacio extracelular, se requiere un mayor volumen del esperado para una reanimación eficaz. Los trabajos de

Componente	Conservación	Indicación	Dosis inicial
Concentrado	4º C, 4 semanas	Recuperar la capacidad de transporte de oxígeno (HB≤6-8 g/dL)	2-4 UNIDADES *
Concentrado de plaquetas	22ºC, 3-5 días	Trombocitopenia (<20,000-50,000 /mm <sup>3</sup> )	6-10 unidades <sup>º</sup>
Crioprecipitado de plasma	-30ºC, 12 meses	Coagulopatía con hipofibrinogenemia	10-20 unidades <sup>^</sup>

\*1 U = 200 mL eritrocitos + [50-100 mL plasma + CPD (citrato-fosfato-dextrosa)]  
hematocrito = aprox, 80%; hemoglobina = aprox, 25 g/dL.  
º1 U = 200 mL:6×10<sup>10</sup> plaquetas  
^1 U = 200 mL: criocentrado de plasma rico en factores de la coagulación: fibrinógeno, VIII y fibronectina.

**Tabla X.** Indicaciones para transfundir componentes de la sangre.

Thomas Shires et al. demostraron que a parte de la captación de agua por las células, debida al fracaso de la bomba sodio-potasio secundario a las desfavorables condiciones metabólicas, otra cantidad importante de fluido intravascular perdido se localiza en el intersticio tisular o «tercer espacio». Tales estudios dieron lugar a la regla «tres-a-uno» (espacio intravascular-espacio intracelular-espacio intersticial) de la reanimación: administrar tres mililitros de solución cristaloide isotónica por cada mililitro de sangre perdida. Aunque la utilización de cristaloideos isotónicos es una rutina en la resucitación de pacientes con pérdida aguda de sangre, se han indicado una serie de efectos poco deseables: disminución de la presión oncótica intravascular, exacerbación del estallido oxidativo y de la adhesividad de los neutrófilos, e incremento posresucitación de citoquinas proinflamatorias. La administración de cantidades superiores a los 10 L de solución salina fisiológica (0.9% NaCl) induce acidosis hipoclorémica. Una ventaja de la solución Ringer-lactato es que aporta una fuente de bicarbonato —metabolismo de lactato a CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O— y, a diferencia de este, no precipita calcio cuando se añade a otros fluidos intravenosos. Soluciones cristaloideas hipertónicas (7.5% NaCl) sólo están recomendadas en el tratamiento inicial de pacientes en situación de shock hemorrágico con traumatismo craneoencefálico (bolo de 250 mL). Está descartado el empleo de soluciones de glucosa en la reanimación del shock.

Las soluciones coloidales —albúmina, almidón, gelatina, dextrans— contienen moléculas que, en principio, se mantienen en el compartimento intravascular. Al incrementar la presión oncótica hacen necesarios menores volúmenes de líquido de resucitación. Sin embargo son menos económicas, su disponibilidad es menor, acoplan y disminuyen los niveles de calcio ionizado plasmático y disminuyen los niveles de inmunoglobulinas. Si la situación de shock progresá, la barrera arteriolo-capilar se deteriora y el coloide puede abandonar los vasos; ello incrementará la presión oncótica extravascular, que arrastrará líquido intravascular y empeorará la situación hemodinámica sistémica y las condiciones metabólicas tisulares locales. Numerosos estudios sobre el resultado final del tratamiento no han señalado diferencias en relación con la utilización de soluciones cristaloideas o coloides, en la resucitación del shock. Una variante especial son las soluciones de sustitutos de la sangre, en especial hemoglobina polimerizada, aunque no han supuesto avance alguno. Tampoco lo significaron los derivados perfluorocarbonados.

**Cuando transfundir.** Dos cuestiones previas: en primer lugar es preferible transfundir los distintos componentes a la sangre total, y en segundo lugar, la hipovolemia se corrige con soluciones cristaloideas isotónicas. En caso de hemorragia masiva (>30% volumen de sangre estimado: hemorragia clase III) o per-

sistente, se utiliza concentrado de eritrocitos a efectos de restaurar la capacidad de transporte de oxígeno (**Tabla X**). Dicha capacidad no se ve comprometida, en individuos previamente sanos, hasta que la concentración de hemoglobina desciende por debajo de 6-8 g/dL; pero no existe un umbral definido de hemoglobina. No debe transfundirse con concentraciones de Hb > 10 g/dL. Recordar que la  $O_2D_{crit}$  se alcanza a concentraciones de Hb  $\leq 4$  g/dL, que corresponden, aproximadamente, a un hematocrito <8%. Como regla general, una unidad de concentrado de eritrocitos incrementa 1 g/dL la concentración de Hb o 3% el valor del hematocrito. Pacientes hipotensos que no responden a la administración de 2 L de solución cristaloide, son candidatos a la administración de concentrado de eritrocitos. La administración de sangre total —O negativa en mujeres y O positiva en hombres, si no es posible realizar pruebas cruzadas— no está exenta de complicaciones: hiperpotasemia, quelación de calcio ionizado plasmático, inmunodepresión que conduce a una mayor tasa de infección o la posibilidad de rechazo agudo a posteriores trasplantes. Un factor importante es el tiempo de almacenamiento, responsable de la llamada «lesión de conservación», que consiste en alteraciones bioquímicas y moleculares —rigidez de la membrana, pérdida de fosfatos orgánicos y de potasio— y acumulo de mediadores proinflamatorios que se producen con el tiempo de almacenamiento. Se denomina sangre o eritrocitos recientes o nuevos aquellas unidades que han estado menos de 14 días en el refrigerador, y sangre vieja la de más edad. La transfusión de unidades viejas se acompaña de peores resultados.

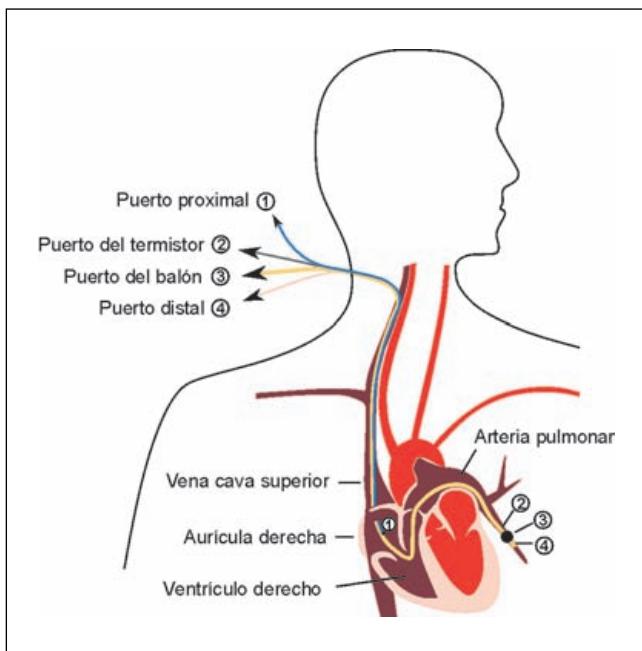
La tolerancia a la anemia depende de la movilización de la reserva fisiológica, principalmente a través del incremento del índice cardiaco. Bajos niveles de hemoglobina que son bien tolerados por pacientes jóvenes, pueden ser deletéreos en el viejo, cuyos mecanismos de reserva puede estar debilitados por la presencia de enfermedad coronaria. Ello hace que los criterios de transfusión sean más permisivos en el anciano.

Pérdidas mayores del 30% del volumen de sangre (hemorragia clase III) o si se sospecha coagulopatía, pueden requerir la administración de plasma crioprecipitado o factores específicos; se recomienda realizar estudios de coagulación tras la transfusión de 5-10 unidades de concentrado de eritrocitos.

**Resucitación inmediata versus resucitación diferida.** La primera actuación que debe realizarse en el lugar del accidente y por cualquier persona, técnica o lega, es la aplicación del protocolo ABC: verificar la permeabilidad de la vía aérea, asegurar una ventilación efectiva y comprobar el funcionamiento cardiaco, e intentar identificar y detener el foco hemorrágico. Secuencial o simultáneamente y dependiendo del personal de emergencias disponible, controlar, si ello es posible, el foco hemorrágico, y enriquecer el aporte de oxígeno mediante mascarilla facial. A partir de este punto la discusión en cuanto a la actitud terapéutica posterior se hace sobre la base de la diferencia entre los conceptos de shock hemorrágico controlado y shock hemorrágico no controlado, que representa un aspecto importante en la estrategia terapéutica debatido entre escuelas representadas, de manera esquemática, por los Servicios Médicos de las Fuerzas Militares israelíes, conservadores en este aspecto, por un lado, y la escuela norteamericana, agresiva, por otro. La diferencia fundamental entre ambas situaciones es que en el shock controlado el foco de hemorragia ha sido definitivamente ocluido, mientras que en la situación no controlada la hemorragia ha cesado de manera temporal a causa de la hipotensión, la vasoconstricción y la formación de un coágulo temporal. Según los partidarios de la reanimación diferida, la hipervolemia agresiva resucitadora podría lavar el coágulo y favorecer la hemorragia.

Para los defensores de la reanimación diferida, si el tiempo de evacuación estimado a un hospital es menor de una hora (trauma urbano) y el foco hemorrágico ha sido controlado, no debe hacerse otra cosa; pero si el tiempo de espera es mayor, debe asegurarse una vía venosa periférica mediante un catéter corto y de grueso calibre y administrar una solución cristaloide gota-a-gota. Si la hemorragia continua o en ausencia de hemorragia, la presión arterial máxima es inferior a 80 mm Hg o el pulso radial no puede palparse o el paciente muestra alteraciones sensoriales, infundir un bolo de 250 mL de solución Ringer-lactato y reevaluar la situación cada 15 min. Una vez en el hospital se completará la resucitación masiva, definitiva, que, en primer lugar, debe controlar quirúrgicamente el foco hemorrágico.

**Control de la evolución del shock.** Una vez en la unidad especializada, los pacientes en shock controla-



**Figura 17.** Catéter de Swan-Ganz. La historia del cateterismo cardiaco se remonta a los experimentos de Claude Bernard (1813-1878) en animales. La aplicación clínica comenzó con el médico alemán Werner T. O. Forssmann (1904-1979), quién insertó un catéter en una vena de su antebrazo y lo guió mediante fluoroscopia hasta la aurícula derecha de su corazón. Ello le valió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina 1956, que compartió con el francés André F. Cournand (1895-1988) y con el norteamericano Dickinson W. Richards (1895-1973), quienes desarrollaron la técnica y su aplicaron al estudio y diagnóstico de diferentes cardiopatías. En 1970, Harold J. C. Swan (1922-2005) y William Ganz (1919), del Cedars-Sinai Medical Center, LA, CA, impusieron en la práctica de las unidades de cuidados intensivos el uso de un catéter que, provisto de un pequeño balón en su extremo que se infla una vez introducido en un vaso, es arrastrado por la corriente sanguínea hasta las cámaras cardíacas derechas e, incluso, alcanza los vasos terminales de las arterias pulmonares. Provisto de varias vías con sus puertos independientes, el mismo catéter suple múltiples funciones: registros de presiones, toma de muestras de sangre, infusión de fluidos o administración de fármacos.

do serán monitorizados, en términos generales, mediante técnicas no invasivas. Es importante conocer los parámetros básicos previos al accidente: talla, peso y presión arterial. Los signos más fiables de una buena perfusión tisular son: frecuencia de pulso; presión arterial sistólica; diuresis —la colocación de una sonda vesical es obligatoria en todos los pacientes, excepto si presentan trauma perineal, que exige la presencia de un urólogo—; características de la piel de las extremidades; tiempo de relleno capilar; oximetría de pulso (saturación parcial de oxígeno de la hemoglobina, con sus limitaciones técnicas), y estado mental.

La monitorización de pacientes en shock no controlado exige técnicas invasivas. El acceso a una vía arterial y la colocación de un catéter —catéter de Swan-Ganz (**Figura 17**)—en territorio venoso central, preferiblemente a través de una vena yugular, permiten calcular una serie de parámetros que definen, con precisión, la situación hemodinámica: presión venosa central; índice cardíaco; resistencia vascular sistémica; capacidad de transporte de oxígeno; consumo sistémico de oxígeno; concentración de lactato; equilibrio ácido-base, y pH de la mucosa gástrica (debe colocarse una sonda nasogástrica a efectos de controlar posible hemorragia por úlceras de estrés) (**Tabla XI**).

Los pacientes politraumatizados y/o aquellos en quienes se sospecha hemorragia interna, deben ser sometidos a estudios por imagen médica, que no deben interferir con las maniobras de resucitación: radiografía lateral de columna cervical, radiografías antero-posteriores de tórax y de pelvis y ecografía abdominal.

**Fármacos en el shock hemorrágico.** En principio, no hay indicación farmacológica en el shock controlado. Sólo la protección gástrica —administración parenteral de fármacos antagonistas de receptores de histamina tipo 2 y/o inhibidores de la bomba de protones—, como medida de prevención de úlceras de estrés, parece razonable.

No debe olvidarse que la presencia de un shock hemorrágico «puro» —debido, exclusivamente, a pérdida de sangre— es una situación poco frecuente. La fisiopatología del shock traumático, prácticamente sinónimo de shock hemorrágico, está dominada no sólo por la pérdida de volumen —sin duda el ingrediente principal del cuadro— sino también por la masiva producción y liberación de mediadores químicos proinflamatorios por los tejidos lesionados y entre los que factores de la coagulación, activados para cohibir la hemorragia, son ingredientes precoces. Aún en los casos de hemorragia «selectiva» o «espontánea» —lesiones de los grandes vasos por heridas punzantes, ruptura aneurismática o accidentes obstétricos—, la presencia de sangre en los tejidos o en las cavidades pleural o abdominal, ponen en marcha rutas proinflamatorias.

El shock hemorrágico no controlado es una entidad compleja. Ello por tres razones: la liberación de me-

SHOCK CONTROLADO	
Pulso	< 80 lat/min
Presión arterial sistémica	80-90 mm Hg
si traumatismo cráneo-encefálico: > 90 mm Hg	
Diuresis	> 0,5 mL/kg/h
Piel extremidades	caliente y seca
Tiempo de relleno capilar	< 2 s
Oximetría de pulso	> 90 %
Estado mental	normal o mejoría
SHOCK NO CONTROLADO	
Presión arterial media	> 70 mmHg
Presión venosa central	5-15 mm Hg
Índice cardíaco	> 3,5 L/min/m <sup>2</sup>
Resistencia vascular sistémica	1000-1500 dyn-s/cm <sup>5</sup>
Capacidad de transporte de O <sub>2</sub>	> 400 mL/min/m <sup>2</sup>
para evitar fenómenos de hiperoxidación no superar 600 mL/min/m <sup>2</sup>	
Consumo de O <sub>2</sub> por los tejidos	> 130 mL/min/m <sup>2</sup>
Sat. O <sub>2</sub> sangre venosa central	> 60 %
Lactato en plasma	< 5 mEq/L
pH gástrico	> 7,35

**Tabla XI.** Control de los estados de shock y parámetros de referencia terapéutica.

diadores químicos y de factores procoagulantes, ambos proinflamatorios y antes mencionados, más la administración masiva de fluidos que promueve la inflamación sistémica. Cuando el shock hemorrágico provoca un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, el proceso fisiopatológico deja de ser un shock hemorrágico y se convierte en un shock inflamatorio.

Cuando el shock no controlado no ha respondido a las maniobras de resucitación masiva y se mantiene una situación de hipotensión e hipoperfusión, debe plantearse la utilización de fármacos. Los fármacos vasoconstrictores se descartan por agravar la situación de vasoconstricción tisular que condena a las células a la hipoxia. El fármaco de elección debe tener acciones inotrópicas positivas —a pesar de incrementar la demanda energética miocárdica— y vasodilatadoras. La dobutamina —2-10 µg/kg/min—, un fármaco adrenérgico-β<sub>1</sub>-β<sub>2</sub> cumple tales requisitos: provoca un incremento del volumen sistólico y disminuye la post-

carga. Si la situación se mantiene y se instaura un shock inflamatorio el manejo y las medidas terapéuticas cambian de escenario. En cualquier caso, el empleo de fármacos en el shock es competencia exclusiva de las unidades especializadas.

## CONCLUSIÓN

Guillermo González et al. concluyen su espléndida «Clinical review: Hemorrhagic shock» con un resumen claro y conciso: «El shock hemorrágico puede ser rápidamente mortal. El objetivo primario es detener la hemorragia. La resucitación dependerá del grado estimado de hemorragia. Se admite que pacientes con hipotensión y hemorragia moderadas —>80 mm Hg y clase II/III, respectivamente— pueden beneficiarse de una resucitación diferida. Por otro lado, cuando es evidente un cuadro de shock no controlado —<80 mm Hg; clase III/IV— debe procederse a resucitación inmediata. Sigue abierta la discusión

1. Los profesionales sanitarios deben estar familiarizados con los signos clínicos del shock.
2. Los médicos deben estar familiarizados con los grados de hemorragia y sus manifestaciones clínicas distintivas.
3. El tratamiento del shock hemorrágico debe incluir oxigenación supletoria.
4. El tratamiento del shock debe asegurar una pronta restauración del volumen circulante mediante la administración de fluidos.
5. Soluciones cristaloideas o soluciones coloidales, pueden utilizarse, indistintamente para restaurar la volemia perdida. La más utilizada es la solución cristaloide Ringer-lactato. Las soluciones de dextrosa no tienen cabida en el tratamiento inicial el shock hemorrágico.
6. Eritrocitos concentrados deberán transfundirse cuando existan sospechas razonadas de aporte insuficiente de oxígeno a los tejidos. Se administrará por una vía independiente.
7. Todos los fluidos administrados deberán ser calentados para evitar y tratar la hipotermia.
8. Un objetivo prioritario en el shock hemorrágico es el reconocimiento del foco hemorrágico y su control, mientras se implementan las maniobras de resucitación.
9. El tratamiento adecuado exige la evaluación repetida de la respuesta a la terapia.
10. Fármacos vasoactivos están raramente indicados en el tratamiento del shock hemorrágico, y sólo serán considerados en casos de que el remplazamiento se haya completado adecuadamente, la hemorragia controlada y la hipotensión persista. El tratamiento farmacológico del shock es competencia exclusiva de unidades especializadas.

**Tabla XII.** Recomendaciones.

sobre cuál es el mejor método de resucitación, la idoneidad del fluido, cuanto, cuando y como de rápido. Una concentración de hemoglobina de 7-8 g/dL es un índice razonable para transfundir a pacientes sin factores de riesgo de hipoxia titular; y mantener una concentración de hemoglobina de 10 g/dL es un objetivo adecuado para pacientes con hemorragia activa, viejos o enfermos con riesgo de infarto del miocardio. Sin embargo, la concentración de hemoglobina no debe ser la única guía terapéutica en pacientes con hemorragia activa. La terapia debe perseguir restaurar el volumen intravascular y conseguir parámetros hemodinámicos adecuados» (**Tabla XII**).

## BIBLIOGRAFÍA

### Artículos y Libros clásicos: El «Canon».

1. Abernethy J (1938) *Surgical Observations*. London: TN Longman & O Rees.
2. Altura BM, Lefer AM, Schumer W, eds (1983) *Handbook of Shock and Trauma*. Vol 1: Basic science. New York: Raven Press.
3. Army Medical Service Graduate School (1951) *Symposium on Shock*. Washington DC: Army Medical Center.
4. Bernard C (1878) *Leçons sur les Phénomènes de la Vie communs aux animaux et aux végétaux*. Paris:

5. Baillière, 2 vols; I: 113, 121.
6. Berthelot MA (1918) Ptomaines et plaisir de guerre – Présentée par ME Roux. *Compt Rend Heb d Séances d L'Acad d Sci* 166: 187-9.
7. Blaisdell FW, Lewis FR (1977) *Respiratory Distress Syndrome of Shock and Trauma: Post-Traumatic Respiratory Failure*. Major Problems in Clinical Surgery, Series No 21. Philadelphia: WB Saunders.
8. Blalock A (1930) Experimental shock. The cause of low blood pressure produced by muscle injury. *Arch Surg* 20: 959-96.
9. Blalock A (1940) *Principles of Surgical Care, Shock and other Problems*. St Louis: CV Mosby Co.
10. Bock KD, ed (1962) *Shock: Pathogenesis and Therapy*. Ciba Conference proceedings. Berlin: Springer.
11. Cannon WB (1919) Some characteristics of shock induced by tissue injury. En: *Traumatic Toxemia as a Factor in Shock*. Medical Research Committee Special Reports, Series No. 26. London; pp. 27-32.
12. Cannon WB (1923) *Traumatic Shock*. New York: Appleton.
13. Cannon WB (1929) Organization for physiological homeostasis. *Physiol Rev* 9: 399-431.
14. Cannon WB (1929). *Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage: An Account of Recent Research Into the Function of Emotional Excitement*, 2nd ed. New York, Appleton-Century-Crofts.

15. Cannon WB (1932) *The Wisdom of the Body*. New York: WW Norton.
16. Cannon WB, Bayliss WM (1919) Notes on muscle injury in relation to shock. *Special Report for the Medical Research Commission* 26-viii: 19.
17. Castro Rodríguez F de (1926) Sur la structure et l'innervation de la glande intercarotidienne (*glomus caroticum*) de l'homme et des mammifères, et sur un nouveau système d'innervation autonome du nerf glossopharyngien. Études anatomiques et expérimentales. *Trab Lab Invest Biol Univ Madrid* 24: 365-432.
18. Chávez Rivera I (1970) *Coma, Síncope y Shock*. México: Francisco Méndez Oteo-Librería de Medicina.
19. Cowley RA, Trump BF, eds (1982) *Pathophysiology of Shock, Anoxia, and Ischemia*. Baltimore, London: Williams & Wilkins.
20. Cowell EM (1918) The initiation of wound shock. *J Am Med Assoc* 70: 607.
21. Cowell EM (1928) The pathology and treatment of traumatic (wounded) shock. *Proc R Soc Med* 21: 1611-8.
22. Crile GW (1899) *An Experimental Research into Surgical Shock*. Philadelphia: J. B. Lippincott Co.
23. Cuthbertson DP (1942) Post-shock metabolic response. *Lancet* i: 433-6.
24. Dale HH, Laidlaw PP (1919) Histamine shock. *J Physiol* 52: 355-90.
25. Davis HA (1949) *Shock and Allied Forms of Failure of the Circulation*. New York: Grune & Stratton.
26. Fagge CH (1874) *Guy's Hosp Rep* 3 series 19: 173-8 (Citado en 25; cap. 1: *Historical introduction and classification*; 1-14).
27. Fano G (1881) halten des Peptons und Tryptous gegen Blut und Lymphe. *Arch f Anat u Physiol Abt 277-96*. Arch Physiol 277, 1981 (Citado en 25; cap. 1: *Historical introduction and classification*; 1-14).
28. Fishman AP (1973) Shock lung: a distinctive nonentity. *Circulation* 47: 921-3.
29. Freeman NE (1933) Decrease in blood volume after prolonged hyperactivity of the sympathetic nervous system. *Amer J Physiol* 103: 185-202.
30. Freeman NE (1933) Cortin and traumatic shock. *Science* 77: 211-2.
31. Gasser HS, Erlanger J, Meek WJ (1919) Studies in secondary traumatic shock: IV. The blood volume changes and the effects of gum acacia on their development. *Am J Physiol* 50: 31-53.
32. Gessell R (1919) Studies on the submaxillary gland. IV. A comparison of the effects of hemorrhage and of tissue-abuse in relation to secondary shock. *Am J Physiol* 47: 468-506wqws.
33. Green H, ed (1951-55) *Transactions of the First to the Fifth Josiah Macy Jr Conferences on Shock and Circulatory Homeostasis*. New York: Josiah Macy Jr Foundation.
34. Gross SG (1872) *A System of Surgery: Pathological, Diagnostic, Therapeutic and Operative*. Philadelphia: Lea & Febiger.
35. Guthrie GJ (1815) *On Gun-Shot Wounds of the Extremities, Requiring the Different Operations of Amputation, with their after-treatment: Establishing the Advantages of Amputation on the Field of Battle to the Delay usually recommended, &c, &c. With four Explanatory Plates*. Londres: Longman, Hurst, Rees, Orme & Brown.
36. Harkins HN (1935) Experimental burns. I. The rate of fluid shift and its relation to the onset of shock in severe burns. *Arch Surg* 31: 71-85.
37. Hartmann AF (1943) Theory and practice of parenteral fluid administration. *J Am Med Assoc* 103: 1349-54.
38. Henderson LJ (1928) *Blood. A Study in General Physiology*. New Haven: Yale University Press.
39. Hershey SG, ed (1964) *Shock*. Boston: Little, Brown & Co.
40. Heymans C (1929) Le sinus carotidien, zone réflexogène régulatrice du tonus vagal cardiaque du tonus neurovasculaire et de l'adrénalinosécrétion. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 35: 269-306.
41. Hinshaw LB, Cox BG, eds (1972) *The Fundamental Mechanisms of Shock*. US Navy Project Themis. New York, London: Plenum Press.
42. Hunter J (1794) *A Treatise on the Blood, Inflammation and Gunshot Wounds*. Londres: G Nichol.
43. Janssen HF, Barnes CD, eds (1985) *Circulatory Shock: Basic and Clinical Implications*. Orlando: Academic Press Inc.
44. Keith NM (1919) Blood volume in wound shock. En: *Traumatic Toxemia as a Factor in Shock*. Medical Research Committee Special Report, Series No 26, London; pp 142-7.
45. Kirmisson E (1918) *Bull mém Soc chirurgiens Paris* 44: 1811 (Citado en 25; cap. 1: *Historical introduction and classification*; 1-14).
46. Kushner I (1982) The phenomenon of the acute phase response. *Ann NY Acad Sci* 389: 39-48.
47. Latta J (1795) *A Practical System of Surgery*. 3 Vols. Edinburgh & London.
48. LeDran HF (1740) *Traité ou réflexions tirées de la pratique sur les playes d'armes à feu*. Paris: Ch. Osmont, 2<sup>a</sup> éd.
49. Luschka H (1862) Ueber die drüsenaartige Natur des sogenannten Ganglion intercaroticum. *ArchAnat Physiol LPZ* 9: 405

50. Makins GH (1903) *Surgical Experience in South Africa (the Boer War) of 1899-1900*, Phila: Blakisten.
51. Malinin TI, Zeppa R, Drucker WR, Callahan AB, eds (1974) *Acute Fluid Replacement in the Therapy of Shock*. New York: Stratton Intercontinental Medical Book Corporation.
52. Mills LC, Moyer JH, eds (1965) *Shock and Hypotension. Pathogenesis and Treatment*. The Twelfth Hahnemann Symposium. New York, London: Grune & Stratton.
53. Moore FD, Lyons JH, Pierce EC, Morgan AP, Drinker PA, MacArthur JD, Dammin GJ (1969) *Post-Traumatic Pulmonary Insufficiency. Pathophysiology of Respiratory Failure and Principles of Respiratory Care after Surgical Operations, Trauma, Hemorrhage, Burns, and Shock*. Philadelphia: WB Saunders Co.
54. Morris EA (1867) *A Practical Treatise on Shock after Operations and Injuries*. Londres: Hardwicke.
55. O'Shaughnessy WB (1831-1832) Chemical pathology of cholera. Remarks on 'Dr. Thomson's analysis of the blood of individuals affected with malignant cholera. *Lancet* ii: 225-32.
56. O'Shaughnessy L, Slome D (1835) Etiology of traumatic shock. *Br J Surg* 22: 589-618.
57. Pagano G (1900) Sur la sensibilité du Coeur et des vaisseaux sanguins. *Arch Ital Biol* 33: 1-36.
58. Paré A. *Oeuvres completes d'Ambroise Paré*. Paris: JB Ballière; 2, 1840-1.
59. Pasteur L (1861) Influence de l'oxygène sur le développement de la levure et la fermentation alcoolique. *Bull Soc chim Paris* (28 june): 79-80.
60. Phemister DB (1928) The vascular properties of traumatized and laked bloods and of blood from traumatized limbs. *Ann Surg* 87: 806-10.
61. Pike FH, Guthrie CC, Stewart GN (1908) Studies in resuscitation: IV. The return of function in the nervous system after temporary cerebral anæmia. *J Exp Med* 10: 490-520.
62. Quénau E (1918) *Rev de chir* 55-56: 204-340 (Citado en 25; cap. 1: *Historical introduction and classification*; 1-14).
63. Richet CB (1900) *Dictionnaire de Physiologie*. Paris: F Alcan, 10 vols; IV: 721.
64. Ringer S (1883) A further contribution regarding the influence of the different constituents of the blood on the contraction of the heart. *J Physiol* 4: 29-42.
65. Romberg E, Pässler H, Bruhns C, Müller W (1899) Untersuchungen über die allgemeine Pathologie und Therapie der Kreislaufstörungen bei akuten Infektionskrankheiten. *Deutsches Arch Klin Med* 64: 652-763.
66. Savory WS (1860) Collapse; and the general effects of shock upon the system. En: T Holmes, MA Cantab (Eds) *A system of Surgery Theoretical and Practical in Treatises by Various authors*. 4 vols. Londres: Robson, Levey, and Franklin. Vol 1: General Pathology; 705-22.
67. Schmidt-Muelheim (1880) *Arch Physiol* 33 (Citado en 25; cap. 1: *Historical introduction and classification*; 1-14).
68. Schumer W, Nyhus LM, eds (1974) *Treatment of Shock: Principles and Practice*. Philadelphia: Lea & Febiger.
69. Scudder J (1940) *Shock. Blood Studies as a Guide to Therapy*. Philadelphia: JB Lippincott Co.
70. Seeley SF, Weisiger JR, eds (1961) *Recent Progress and Presents Problems in the Field of Shock*. National Academy of Science-National Research Council — Department of Defense & National Institutes of Health. *Federation Proc* 20, Suppl 9: 1-268.
71. Selye H (1936) A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature* 138: 32.
72. Selye H (1973) Homeostasis and heterostasis *Perspect Biol Med* 16: 441-5.
73. Shepro D, Fulton G. P., eds. (1968) *Microcirculation as Related to Shock*. New York & London: Academic Press, 1968.
74. Shires GT, Carrico CJ, Canizaro PC (1973) *Shock. Major Problems in Clinical Surgery*, Series No 13. Philadelphia: WB Saunders.
75. Shires GT, Coln D, Carrico J, Lightfoot S (1964) Fluid therapy in hemorrhagic shock. *Arch Surg* 8: 688-93.
76. Shoemaker WC (1967) *Shock. Chemistry, Physiology and Therapy*. Springfield, Ill: Charles C Thomas Pub.
77. Short AR (1913) *Br J Surg* 1: 114-27 (Citado en 25; cap. 1: *Historical introduction and classification*; 1-14).
78. Siciliano (1900) Les effets de la compression des carotids sur la pression, sur le coeur et sur la respiration. *Arch Ital Biol* 33: 338-44.
79. Simeone FA (1963) Shock, trauma and the surgeon. *Ann Surg* 158: 759-74.
80. Sterling P, Eyer J (1988) Allostasis: A new paradigm to explain arousal pathology. En: S Fisher, J Reason (Eds) *Handbook of Life Stress, Cognition and Health*. Nueva York: John Wiley & Sons.
81. Stoner HB, Threlfall CJ, eds (1960) *Biochemical Response to Injury*. Council for the International Organizations of Medical Sciences. Oxford: Blackwell.
82. Șuteu I, Băndilă T, Cafrită A, Bucur AI, Căndea V (1977, english ed) *Shock. Pathology, Metabolism, Shock Cell, Treatment*. Tunbridge Wells, Kent:

- Abacus Press.
83. Thal AP, Brown EB, Hermreck AS, Bell HH, Wangensteen OH (1971) *Shock. A Physiologic Basic for Treatment*. Chicago: Year Book Medical Pub Inc.
84. Thal AP, Wilson RF (1965) *Shock. Current Problems in Surgery. Series No 2 (9)*. New York: Mosby-Elsevier Inc.
85. Treves F (1899) *Intestinal Obstructions*. New York: W Wood & Co.
86. Viault FG (1890) Physiologie expérimentale: sur l'augmentation considérable du nombre des globules rouges dans le sang chez les habitants des hauts plateaux de l'Amérique du Sud. *CR Séances Acad Sci* 111:917-8.
87. Wangensteen OH, Wangensteen SD (1978) *The Rise of Surgery from Empiric Craft to Scientific Discipline*. Minneapolis: Univ. of Minnesota Press.
88. Warren JC (1895) *Surgical Pathology and Therapeutics*. Philadelphia: Lea & Febiger.
89. Weil M. H., Shubin H., eds. (1967) *Diagnosis and Treatment of Shock*. Baltimore: The Williams & Wilkins Co.
90. Wiggers CJ (1942) The present status of the shock problem. *Physiol Rev* 22: 74-123.
91. Wiggers CJ (1950) Experimental hemorrhagic shock. En: *Physiology of Shock*. New York: The Commonwealth Fund; 121-32.
92. Woolcomb T (1770) A letter from Mr. Thomas Woolcomb, Surgeon to the late Dr. Huxham, FRS, on the case of a boy who died of a gunshot wound. *Phil Trans R Soc Lond* 60: 94.
7. Krausz MM (2006) Initial resuscitation of hemorrhagic shock—Review. *World J Emerg Surg* 1: 14-8.
8. Kumar P (2009) Systemic effects resulting from carotid body stimulation – Invited article. *Adv Exp Med Biol* 648: 223-33.
9. Mannucci PM, Levi M (2007) Drug therapy – Prevention and treatment of major blood loss. *N Engl J Med* 356: 2301-11.
10. Martel M-J (2002) Hemorrhagic shock – SOGC Clinical Practice Guidelines. *J Obstet Gynaecol Can* 24: 504-11.
11. McEwen BS, Wingfield JC (2003) The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Horm Behav*. 43:2-15.
12. Neligan P (2006) Shock - *Critical Care Medicine Tutorials*. [www.ccmtutorials.com/Index.htm](http://www.ccmtutorials.com/Index.htm).
13. O'Connor TM, O'Halloran DJ, Shanahan F (2000) Review. The stress response and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: from molecule to melancholia. *Q J Med* 93: 323-33.
14. Oud L (2009) From DaNang lung to combat trauma —associated acute lung injury— closing the loop. *South Med J* 102 (May 7)
15. Pardall R, Ortega-Sáenz P, Durán R, López-Barneo J (2007) Glia-like stem cells sustain physiologic neurogenesis in the adult mammalian carotid body. *Cell* 131: 364-77.
16. Pope A, French G, Longnecker DE, eds (1999) *Fluid Resuscitation. State of the Science for Treating Combat Casualties and Civilian Injuries*. Committee on Fluid Resuscitation for Combat Casualties. Division of Health Sciences Policy. Institute of Medicine. Washington DC: National Academy Press.
17. Schnermann J (2003) Homer W. Smith Award Lecture – The juxtaglomerular apparatus: from anatomical peculiarity to physiologic relevance. *J Am Soc Nephrol* 14: 1681-94.
18. Spahn DR (1999) Blood substitutes - Artificial oxygen carriers: perfluorocarbon emulsions. *Crit Care* 3: R93–R97.
19. Sterling P (2004) Principles of allostasis: optimal design, predictive regulation, pathophysiology and rational therapeutics. En: J Schulkin (Ed) *Allostasis, Homeostasis, and the Cost of Adaptation*. Cambridge University Press.
20. Taegtmeyer H (2004) Editorial - Cardiac metabolism as a target for the treatment of heart failure. *Circulation* 110: 894-6.
21. Weir EK, López-Barneo J, Buckler KJ, Archer SL (2005) Acute oxygen-sensing mechanisms. *N Engl J Med* 353: 2042-55.

## Referencias

1. Frayn KN (2003) The glucose-fatty acid cycle: a physiological perspective. The glucose/fatty acid cycle 1963-2003: A tribute to Sir Philip Randle. *Biochem Soc Trans* 31: 1115-9.
2. García Barreno P (2008) Inflamación. *Rev R Acad Cienc Exact Fis Nat (Esp)* 102: 91-159.
3. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP (1999) Transfusion medicine. First of two parts – blood transfusion. *N Engl J Med* 340: 347-47.
4. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP (1999) Transfusion medicine. Second of two parts – blood conservationtransfusion. *N Engl J Med* 340: 525-33.
5. Guillemin K, Krasnow MA (1997) The hypoxic response: huffing and hifing - Minireview. *Cell* 89: 9-12.
6. Gutierrez G, Reines HD, Wulf-Gutierrez ME (2004) Clinical review: Hemorrhagic shock. *Critical Care* 8: 373-81.
7. Krausz MM (2006) Initial resuscitation of hemorrhagic shock—Review. *World J Emerg Surg* 1: 14-8.
8. Kumar P (2009) Systemic effects resulting from carotid body stimulation – Invited article. *Adv Exp Med Biol* 648: 223-33.
9. Mannucci PM, Levi M (2007) Drug therapy – Prevention and treatment of major blood loss. *N Engl J Med* 356: 2301-11.
10. Martel M-J (2002) Hemorrhagic shock – SOGC Clinical Practice Guidelines. *J Obstet Gynaecol Can* 24: 504-11.
11. McEwen BS, Wingfield JC (2003) The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Horm Behav*. 43:2-15.
12. Neligan P (2006) Shock - *Critical Care Medicine Tutorials*. [www.ccmtutorials.com/Index.htm](http://www.ccmtutorials.com/Index.htm).
13. O'Connor TM, O'Halloran DJ, Shanahan F (2000) Review. The stress response and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: from molecule to melancholia. *Q J Med* 93: 323-33.
14. Oud L (2009) From DaNang lung to combat trauma —associated acute lung injury— closing the loop. *South Med J* 102 (May 7)
15. Pardall R, Ortega-Sáenz P, Durán R, López-Barneo J (2007) Glia-like stem cells sustain physiologic neurogenesis in the adult mammalian carotid body. *Cell* 131: 364-77.
16. Pope A, French G, Longnecker DE, eds (1999) *Fluid Resuscitation. State of the Science for Treating Combat Casualties and Civilian Injuries*. Committee on Fluid Resuscitation for Combat Casualties. Division of Health Sciences Policy. Institute of Medicine. Washington DC: National Academy Press.
17. Schnermann J (2003) Homer W. Smith Award Lecture – The juxtaglomerular apparatus: from anatomical peculiarity to physiologic relevance. *J Am Soc Nephrol* 14: 1681-94.
18. Spahn DR (1999) Blood substitutes - Artificial oxygen carriers: perfluorocarbon emulsions. *Crit Care* 3: R93–R97.
19. Sterling P (2004) Principles of allostasis: optimal design, predictive regulation, pathophysiology and rational therapeutics. En: J Schulkin (Ed) *Allostasis, Homeostasis, and the Cost of Adaptation*. Cambridge University Press.
20. Taegtmeyer H (2004) Editorial - Cardiac metabolism as a target for the treatment of heart failure. *Circulation* 110: 894-6.
21. Weir EK, López-Barneo J, Buckler KJ, Archer SL (2005) Acute oxygen-sensing mechanisms. *N Engl J Med* 353: 2042-55.