

# FISIOPATOLOGÍA Y MECANISMOS COMPENSADORES DEL CHOQUE

**Definición de choque:** El shock es un síndrome que se caracteriza por la incapacidad del corazón y/o de la circulación periférica de mantener la perfusión adecuada de órganos vitales, secundaria a diversos problemas médico-quirúrgicos. Provoca hipoxia tisular y fallo metabólico celular, bien por un bajo flujo sanguíneo, bien por una distribución irregular de éste. Incluye un conjunto de síntomas, signos y alteraciones analíticas y hemodinámicas que precisan una rápida identificación y tratamiento agresivo para reducir su elevada mortalidad.

Se define el síndrome por la presencia de hipotensión, taquicardia, diaforesis, palidez, cianosis, hiperventilación, oliguria y alteraciones del estado mental.

## **Presión arterial y perfusión tisular: presión de perfusión**

La función del sistema cardiovascular es interdependiente de la de todos los órganos, cumpliendo a la vez otras funciones que permiten la comunicación entre ellos y aportando, además, los elementos de protección y reparación de los diferentes tejidos.

La alteración en el mantenimiento de una perfusión adecuada de los órganos vitales es el factor crucial del mecanismo fisiopatológico del shock. La perfusión de un órgano depende de la presión de perfusión (Pp) que, a su vez, está determinada por dos variables, el gasto cardiaco (Gc) y la resistencia vascular sistémica (Rvs). Esta última es proporcional a la longitud de los vasos sanguíneos (L) y a la viscosidad de la sangre ( $\delta$ ) e inversamente proporcional a la cuarta potencia del radio del vaso ( $r^4$ ):

El segundo determinante crucial de la presión arterial es el gasto cardiaco (Gc) que, a su vez, es el producto de la frecuencia cardiaca (fc) y del volumen sistólico (Vs).

$$Gc = Vs \times fc$$

El volumen sistólico está en función de 3 variables principales: precarga, poscarga y contractilidad, por lo que el gasto cardiaco dependerá de 4 variables:

- La frecuencia cardiaca, de forma lineal.

- La precarga, generalmente reflejada en el volumen telediastólico ventricular, siendo su principal determinante el retorno venoso, dependiente del gradiente de presiones entre la cámara auricular derecha y los vasos periféricos. Su implicación también tiene importancia en el consumo de energía en forma de ATP (adenosina trifosfato) en la que a mayor precarga menor requerimiento de ATP para mantener la misma eyección.
- La poscarga o impedancia al flujo sanguíneo, en relación con la resistencia vascular sistémica.
- La contractilidad del miocardio: el estado contráctil está directamente relacionado con la concentración de calcio intracelular, y el grado de acortamiento depende, además del calcio, del traslapamiento de las miofibrillas previo a la contracción. La contractilidad, en parte trabajo estático hasta vencer la poscarga y, el resto, trabajo dinámico que produce la eyección ventricular. Así, a mayor poscarga mayor trabajo estático y menor trabajo dinámico. (1)

### **Respuesta simpático-adrenérgica. (Mecanismos compensadores)**

En estos mecanismos se ven involucrados los neurohumorales, que desencadenan un mayor trabajo miocárdico transitoriamente, pero que, a largo plazo, determinarán una mayor pérdida de miocardio y remodelación ventricular. Se producirá:

- a) Mayor actividad simpática;
- b) Activación del eje renina-angiotensina-aldosterona;
- c) Incremento de catecolaminas circulantes (a partir de la glándula suprarrenal);
- d) Liberación de la hormona antidiurética o vasopresina,
- e) Y secreción de factor natriurético atrial.

Los barorreceptores y quimiorreceptores periféricos responden a la hipotensión e hipoxia, enviando mensajes que son recibidos por el centro vasomotor del sistema nervioso central (SNC), el cual aumenta la actividad simpática neuronal y estimula a la médula suprarrenal para la liberación de catecolaminas. Esta respuesta constituye uno de los mecanismos más importantes de adaptación en el shock, fase de shock compensado (respuesta fisiológica de adaptación).

### **Agotamiento de la respuesta**

Esta estimulación simpática prolongada produce el llamado *down regulation* de dichos receptores por diferentes mecanismos, entrando entonces en la fase de shock descompensado. En la evolución del shock sin tratamiento comienzan a producirse los fallos de cada sistema orgánico y es cuando

entra en fase de shock irreversible. La administración de fármacos simpático-miméticos permite mantener de una forma externa el efecto de esta respuesta de adaptación; comprender su mecanismo de actuación ayudará a la utilización de los fármacos vasoactivos en su respectiva fase de tratamiento.

El aumento de la actividad simpática en respuesta a la hipotensión viene mediada por los barorreceptores carotídeos y aórticos. Esta secreción de catecolaminas causa vasoconstricción, taquicardia y aumento del débito cardiaco precozmente en el curso del shock. En el caso del shock de etiología séptica, el débito cardiaco puede elevarse inicialmente gracias a este mecanismo.

El volumen circulante efectivo es el volumen capaz de ejercer presión sobre la pared del vaso e iniciar el retorno venoso. Este volumen disminuye con la hipovolemia. Los receptores natriuréticos intraauriculares sufren una disminución de la actividad eferente propiciada por la hipovolemia intravascular, produciendo secreción de hormona antidiurética y vasoconstricción renal. Finalmente, la activación del eje renina-angiotensina producirá retención de sodio y agua con el objetivo de ir aumentando el volumen circulante.

### **Tipos de shock frente a componentes del shock**

Englobando el tipo obstructivo dentro del cardiogénico y tomando el séptico como insignia del distributivo, se puede hablar de tres tipos de componentes del shock.

Por esto, se plantea que más que existir cuatro tipos de shock existen tres componentes, que, en forma simultánea, se asocian en menor o mayor magnitud para determinar un episodio final que es el shock. Así, hablamos más de predominancia de un componente u otro dentro del estado de shock

### **Fisiopatología del choque por sistemas**

#### **Alteraciones a nivel celular**

La hipoxia celular produce un metabolismo anaerobio, cuyo resultado es el aumento de la producción de ácido láctico y la consecuente acidosis metabólica, e indirectamente, una producción reducida de ATP celular. Este agotamiento del ATP disminuye los procesos metabólicos celulares dependientes de energía y tiene como resultado la alteración de la membrana celular. En la evolución del shock se produce mayor isquemia esplácnica, favoreciendo la traslocación bacteriana, que lleva a segundas y

terceras noxas, produciendo un círculo vicioso de hipoperfusión tisular con shock irreversible que se asocia a apoptosis y muerte celular, dando lugar al fallo del órgano afectado.

El intercambio iónico entre sodio y potasio es dependiente del ATP, alterándose cuando ésta disminuye. Sumando que la producción energética celular también está afectada, dando lugar a un incremento en el sodio intracelular, se favorece el arrastre de agua al interior de la célula y se produce el edema celular. Subsecuentemente, hay una disminución del potencial transmembrana, aumentando la permeabilidad, concretamente para los iones  $Ca^{++}$ .

Durante la isquemia no se regenera ATP, aunque se consume. Se acumulan productos intermedios intracelulares y sustrato, y, cuando ocurre la reperfusión, lleva a la generación y liberación masiva de radicales libres de oxígeno gracias a las alteraciones previas metabólicas durante la isquemia. Los radicales libres lesionan las membranas a nivel celular y sub-celular, producen desnaturalización de las proteínas y, consecuentemente, se rompen los cromosomas. La respuesta inflamatoria que se desencadena es sistémica y se genera después del shock, llegando a ocurrir horas o días después de la resucitación del paciente.

La inflamación posisquémica se inicia por la activación de neutrófilos, macrófagos y células endoteliales. La activación de macrófagos por liberación de citocinas amplifica la respuesta inflamatoria, y la activación de leucocitos y macrófagos.

### **Nivel tisular**

El aumento de la extracción de oxígeno a la hemoglobina es el principal mecanismo de compensación tisular, y varía dependiendo del tejido. De acuerdo con esta capacidad, cada órgano tendrá un punto (umbral anaerobio) a partir del cual será incapaz de mantener un metabolismo aeróbico y la producción de ATP, activando vías metabólicas alternas (como la glucólisis anaerobia) con menor eficiencia en la producción de ATP. Pero cuando el organismo alcanza este nivel, entra en una fase en la que el consumo de oxígeno se vuelve dependiente del aporte. Si el aporte de oxígeno a la mitocondria no es suficiente para mantener la actividad de la cadena respiratoria se producirá un déficit de ATP y un exceso de hidrogeniones (acidosis metabólica), dando lugar a lo que se conoce como «disoxia». El exceso de nicotinamida adenina dinucleótido (NADH) activa la enzima lactato deshidrogenasa derivando el piruvato a lactato. La medición de los hidrogeniones o del lactato se puede utilizar como indicador de la actividad mitocondrial y, por lo tanto, de una adecuada perfusión.

### **Fisiopatología de la función pulmonar**

La oxigenación puede verse comprometida de forma importante en el transcurso del shock, fundamentalmente en fases más avanzadas del síndrome.

Las alteraciones de la función pulmonar van desde cambios compensatorios en respuesta a la acidosis metabólica hasta un síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) con manifestación clínica de un edema pulmonar no cardiogénico.

La alcalosis respiratoria es más común en las etapas precoces del shock, como resultado de la estimulación simpática. Sin embargo la acidosis metabólica usualmente predomina a medida que la hipoperfusión tisular progresa. La acidosis respiratoria, motivada habitualmente por hipoventilación alveolar, puede ser secundaria a depresión del SNC, pero con cierta frecuencia refleja fatiga de la musculatura respiratoria e implica en algunas ocasiones la necesidad de ventilación mecánica.

Como se ha comentado, un cuadro de relativa frecuencia y con alta importancia es el SDRA, en el que pese a que el mecanismo responsable es complejo y poco específico, es la complicación pulmonar más seria del shock, con una alta mortalidad (descrita en algunos estudios incluso mayor del 50%). Debido al aumento de la permeabilidad alveolocapilar se produce una acumulación pulmonar de agua extravascular. Se han identificado múltiples factores, como la sepsis, las transfusiones múltiples, la coagulación intravascular diseminada e incluso la aspiración.

### **Fisiopatología de la función cerebral**

Una hipotensión marcada y prolongada puede producir una isquemia global, que dará lugar a una encefalopatía hipóxica o a muerte cerebral.

### **Fisiopatología de la función renal**

La oliguria es la manifestación más común del compromiso renal en el shock. Está presente precozmente en el shock debido a la intensa vasoconstricción renal y a un flujo sanguíneo renal disminuido. La afectación pasa por un incremento del tono vascular, mediado por el incremento de la actividad simpática y el sistema renina-angiotensina. Además, la perfusión renal cortical disminuye, mientras que la perfusión medular aumenta, resultando en una disminución de la filtración glomerular. Una hipoperfusión prolongada termina en una insuficiencia renal aguda.

### **Fisiopatología de efectos metabólicos**

La estimulación simpática produce una glucogenólisis, que conlleva una elevación de la glucosa sanguínea, muy común en el shock.

### **Fisiopatología de la función hepática**

Una prolongada hipotensión produce una disfunción metabólica y necrosis hepatocelular. Pese a ello, la disfunción hepática no contribuye a la manifestación aguda de shock.

### **Fisiopatología de la función intestinal**

Una hipotensión prolongada puede dar lugar a isquemia intestinal y necrosis hemorrágica, con incidencias desde hemorragias de la submucosa intestinal e íleo hasta, más raramente, perforaciones intestinales.

### **Conclusiones basadas en la fisiopatología**

La primera intervención que debe realizarse en el paciente con bajo gasto cardiaco es asegurar una adecuada precarga. La monitorización de la presión venosa central y de la respuesta clínica a las cargas de volumen permiten identificar las necesidades de líquidos intravenosos.

Cabe tener presente que las taquiarritmias producirán disminución del gasto cardiaco y aumentarán el consumo de oxígeno. Conociendo que el gasto cardiaco es uno de los principales determinantes de la perfusión tisular, el control de arritmias debe ser prioritario en el cuidado del paciente con bajo gasto cardiaco.

En los casos de disfunción ventricular derecha se mejora la clínica al disminuir la resistencia vascular pulmonar, manteniendo una adecuada precarga, mientras que el soporte inotrópico será más necesario en la disfunción ventricular izquierda.

Los pacientes con shock severo y reanimación retardada tienen mayor probabilidad de cursar con lesión por reperfusión y, posteriormente, con una disfunción orgánica. Inicialmente, el shock con predominio de componentes cardiogénicos e hipovolémicos responde más a la oxigenoterapia, a diferencia del predominio de causas distributivas, como el séptico, en el que persisten los signos de hipoxia y de disfunción metabólica.

## **Biomarcadores en el paciente en shock**

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) es una situación clínica de respuesta inflamatoria general ante una agresión, ya sea por infección, cirugía, traumatismo, quemaduras u otras situaciones médicas. Su detección precoz y el inicio de medidas de soporte permiten reducir la morbimortalidad de estos pacientes. Cuando la causa del SRIS es una infección se denomina sepsis, y entendemos por shock séptico (SS) la hipotensión inducida por sepsis que persiste tras la reposición de líquidos y causa hipoperfusión y disfunción de órganos.

El 10,4% de los pacientes atendidos en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) son diagnosticados de una infección; de ellos, el 5-10% cumplen criterios de sepsis y de éstos, el 5-15% evolucionarán a SS. La mortalidad del SS llega al 55-70%, y los factores más determinantes son el retraso en la administración del antimicrobiano y de la Fluidoterapia. En el SS, el retraso del antibiótico desde el inicio de la hipotensión incrementará la mortalidad: si se retrasa 1 hora, aumenta del 17 al 22% y, si el retraso es de 9 a 12 horas, hasta el 75%. Pero, para administrar fluidoterapia y antimicrobianos prontamente, antes es imprescindible reconocer a los pacientes con sepsis.

Los SUH tienen la importante responsabilidad de identificar lo más precozmente posible a los pacientes en shock; hoy día se puede lograr gracias a una sospecha clínica y a biomarcadores, como la procalcitonina, la proteína C reactiva, la citocina IL-10, el lactato o la pro-adrenomodulina.

### **Procalcitonina (PCT)**

Es una prohormona glucopeptídica de la calcitonina (CT), codificada por el gen Calc-1. A su vez, éste proviene de un precursor pre-prohormonal, la pre-procalcitonina (pre-PCT).

Tanto la pre-PCT como la PCT son indetectables en sujetos sanos (o sus concentraciones son inferiores al límite de detección de las técnicas utilizadas para su cuantificación). Los estados inflamatorios asociados a infecciones sistémicas graves, provocadas por bacterias, parásitos y hongos, producen un aumento de PCT (no así de pre-PCT, que tampoco se detecta en pacientes con inflamaciones, asociadas o no a infección [9], pero sin aumento concomitante de CT). Por el contrario, la PCT no es inducida por la inflamación derivada de infecciones virales o por otras de distinta etiología infecciosa.

La PCT es secretada por numerosos tipos de células y órganos después de una estimulación proinflamatoria, especialmente cuando la causa es de origen bacteriano.

Se trata de una molécula muy estable, tanto *in vitro* como *in vivo*, con una vida media de 24-30 horas (a diferencia de las citocinas involucradas en procesos infecciosos, donde su vida media es de sólo algunos minutos). El aumento de la PCT es detectable ya a las 6 horas (antes que la PCR) tras la infección sistémica; su pico se alcanza a los 3 días (incluso > 1.000 ng/dl).

Posteriormente, su concentración va disminuyendo hasta los 21 días en caso de resolución del proceso infeccioso o si el tratamiento de éste es el adecuado. Su eliminación renal sólo compromete del 30 al 48% de su concentración plasmática, por lo que también es útil su medida en pacientes con insuficiencia renal.

Es importante la correcta y rápida identificación de las infecciones para iniciar un tratamiento precoz de forma racional.

En situaciones de infección, diferentes tejidos corporales (el riñón, el tejido adiposo, el pulmón y el hígado) la segregan al torrente sanguíneo; se consideran como patológicos valores sanguíneos superiores a 0,5 ng/ml. Diferentes estudios han confirmado que se comporta como un marcador diagnóstico de infección bacteriana más fiable que otros empleados habitualmente en la práctica clínica (la PCR o el recuento de leucocitos) e incluso que marcadores experimentales como la interleucina (IL)-6, IL-8 o la proadrenomedulina.

Habitualmente, en caso de infecciones víricas o fúngicas, no se modifica o lo hace de forma muy leve. De igual modo tiene valor pronóstico y sus niveles se relacionan con la gravedad y la mortalidad del cuadro infeccioso. A diferencia de lo que sucede con otros marcadores, su producción no se altera en caso de leucocitopenia tras la administración de quimioterapia y está menos influenciada por la administración de corticoides. Su utilidad no sólo se restringe al diagnóstico, sino que se ha empleado como determinante de la necesidad de tratamiento antibiótico en pacientes con reagudizaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o neumonías, y en ambos casos logra un descenso significativo del empleo de antibióticos, sin diferencias en el resultado funcional.

En el caso de que exista una infección bacteriana grave, la síntesis de la PCT es extratiroidea, tiene una función proinflamatoria y tiene un papel importante en la regulación de la producción de citocinas.

La reducción de PCT (50%/día) es un indicador de éxito en la intervención terapéutica. De hecho, la persistencia de niveles elevados justifica una reevaluación de la estrategia terapéutica. Todo ello nos puede ayudar a tomar decisiones, en los servicios de urgencias, en pacientes en shock séptico.

### **Proteína C reactiva**

La proteína C reactiva (PCR) es un marcador bioquímico de inflamación reconocido, y se ha demostrado que está involucrada en diferentes funciones inmunitarias. La utilidad de las mediciones de la PCR en el diagnóstico de infección ha sido estudiada en distintos escenarios clínicos y muchas investigaciones han sugerido que el nivel de corte para este diagnóstico es de 5 a 10 mg/dl.

La PCR es una proteína pentamérica sintetizada principalmente por los hepatocitos en respuesta a procesos infecciosos, inflamatorios y de daño tisular. La IL-6, la IL-1 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) causan su inducción.

La PCR es una proteína pentamérica sintetizada principalmente por los hepatocitos en respuesta a procesos infecciosos, inflamatorios y de daño tisular. La IL-6, la IL-1 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) causan su inducción.

Además de ser un indicador de inflamación, esta proteína se encuentra involucrada en diversas funciones inmunomoduladoras, como la amplificación de la capacidad del complemento, la opsonización de bacterias y la estimulación de células fagocíticas.

A diferencia de la velocidad de sedimentación globular, la PCR se eleva más rápidamente en respuesta a los estímulos y sus concentraciones séricas disminuyen velozmente cuando éstos cesan. No presenta diferencias por sexos ni sus valores se ven afectados por otras condiciones como anemia, policitemia o morfología eritrocitaria.

La PCR, como muchas proteínas de fase aguda, se encuentra normalmente en concentraciones séricas < 0,1-0,2 mg/dl. Sin embargo, puede elevarse a valores entre 0,2 y 1 mg/dl debido a ciertas

patologías clínicas que cursan con un grado leve de inflamación, como osteoartritis, obesidad, tabaquismo, fallo renal, hipertensión arterial, enfermedad coronaria y/o enfermedad periodóntica.

Frente al estímulo inflamatorio, los valores de PCR aumentan en las primeras 6-8 horas y alcanzan un pico máximo a las 48 horas, para descender rápidamente, con una vida media de eliminación que oscila entre 4 y 9 horas. Esto hace que pueda ser útil también como marcador evolutivo en las enfermedades inflamatorias crónicas.

La determinación del pronóstico en pacientes críticos puede ser fundamental para la adecuada implementación de recursos terapéuticos de manera oportuna y proporcionada al riesgo.

### **Citocina IL-10**

Tiene propiedades antiinflamatorias; es secretada por los linfocitos B y T, los monocitos y los macrófagos, gracias a múltiples estímulos en su producción. Hay otras citocinas que aumentan su síntesis (TNF, IL-1, IL-6, IL-12). En individuos sanos no se detecta en el torrente circulatorio.

En pacientes con SS se encuentra casi en el 100% de los casos, y permanece alta en los que presentan mal pronóstico. Se sabe que, si se administra IL-10R, la mortalidad es menor, y también que, al disminuir la producción endógena, aumenta la mortalidad, ejerce un efecto protector, inhibe la proinflamatoria y disminuye la respuesta inflamatoria y el fracaso orgánico.

### **Lactato**

El ácido láctico fue descubierto en la leche putrefacta por el químico suizo Karl Wilhelm Scheele en 1780. Su utilización como biomarcador ha cautivado a científicos y clínicos de las más diversas especialidades. La lactacidemia arterial normal en individuos no estresados es  $1 \pm 0,5$  mEq/l; en pacientes críticos se eleva a  $2 \pm 0,5$  mEq/l. Habitualmente se denomina hiperlactacidemia cuando los valores son de 2 a 5 mEq/l, y acidosis láctica, cuando son superiores.

Los índices internacionales SAPS o APACHE se consideran la mejor aproximación actualmente disponible para objetivar el pronóstico del paciente en las unidades de cuidados críticos. Se sabe que su cálculo requiere que hayan transcurrido las primeras 24 horas. Sería deseable disponer de algún marcador de gravedad que sea capaz de orientar precozmente sobre el pronóstico del paciente, en

especial en el servicio de urgencias, lugar donde llega el paciente, se identifica la patología y se inicia el tratamiento.

El lactato se ha empleado en el paciente inestable desde el año 1964 (Broder y Weil). *Peretz et al.* reconocieron que la mortalidad del shock se incrementó del 18 al 73% cuando el lactato arterial superó el valor de 4 mEq/l. *Vincent et al.* introdujeron el concepto de evolución temporal de la concentración de lactato, denominado aclaramiento de lactato, y plantearon que debe considerarse un cambio en el tratamiento instituido si no se logra reducir la lactacidemia arterial al menos un 10% a la hora de haberse comenzado el tratamiento.

*Nguyen et al.* demostraron la correlación entre el aclaramiento de lactato a la sexta hora (CL-6) desde el ingreso a urgencias y el pronóstico del paciente que cursa un shock séptico, tanto en sangre arterial como en sangre venosa. La utilidad, el significado y el valor «óptimo» del CL-6 en el paciente que ingresa en terapia intensiva se desconoce, y puede diferir respecto al de urgencias.

### **Pro-adrenomedulina (PADM)**

Es una hormona peptídica compuesta por 52 aminoácidos; pertenece a la superfamilia de los péptidos de la calcitonina, de producción endotelial, y es un potente vasodilatador.

Se ha estudiado en procesos como la insuficiencia cardiaca aguda, donde se encontró que la PADM predice la mortalidad de pacientes que acudieron al SUH a los 30 y 90 días; también se observó que era el único biomarcador independiente de mortalidad entre los pacientes con disnea del SUH.

El estudio ISSS (International Score of Shock Severity), puesto en marcha por el Grupo Español de Shock, dentro de la Sociedad Española de Medicina de Emergencias (SEMES), probablemente nos aporte luz sobre el papel de la PADM en el diagnóstico o pronóstico de los pacientes en shock.

## **Bibliografía**

1. Ana María Navío Serrano “Actualización Manejo del paciente en shock en urgencias” (2011)  
EdikaMed, S.L.