

## SHOCK HIPOVOLEMICO

*El presente artículo es una actualización al mes de enero del 2006 del Capítulo del Dr. Carlos Lovesio, del Libro Medicina Intensiva, Dr. Carlos Lovesio, Editorial El Ateneo, Buenos Aires (2001)*

### CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

Cannon, en el año 1923, en su clásico libro sobre shock traumático, fue el primero en hacer referencia a la falta de una clara definición del shock. En él concluye que la definición de shock no es un requisito primario, siendo más importante establecer una correcta descripción clínica y, a partir de allí, sentar las bases del tratamiento. En el año 1940, Blalock, por su parte, describe al shock como una falla circulatoria periférica debida a la discrepancia entre el tamaño del lecho vascular y el volumen de fluido intravascular. A partir de esta época, muchos autores trataron de concretar una definición, aceptándose en la actualidad que la mejor manera de hacerlo es refiriendo en la misma el fenómeno fisiológico responsable de la repercusión clínica, y en última instancia de las consecuencias del shock.

La característica fundamental del shock es la inadecuada disponibilidad de oxígeno a nivel celular con una desviación del metabolismo aerobio al anaerobio, fenómeno conocido como disoxia. La disoxia celular puede conducir a la disfunción orgánica, fallo orgánico y muerte. Es aceptado que puede existir una significativa hipoperfusión tisular a pesar de la presencia de una presión arterial normal. Por otra parte, la disoxia también puede ocurrir con una adecuada perfusión tisular si el contenido de oxígeno en la sangre es insuficiente o existe una dificultad celular para la extracción o utilización del mismo. Por ejemplo, la intoxicación con cianuro o monóxido de carbono conduce a una hipoxia celular citotóxica a pesar de una perfusión tisular normal. Una situación similar se puede producir en los estados sépticos. En definitiva, con el objeto de definir adecuadamente el shock se debe tomar en consideración la adecuación de la perfusión tisular en relación con el metabolismo y la función celular. A la luz de estos nuevos conceptos, independientemente del mecanismo productor, cuando existe una disoxia celular se está en presencia de un *estado de shock*.

El shock ha sido clasificado tradicionalmente de acuerdo con el perfil hemodinámico y el mecanismo de producción en cardiogénico, hipovolémico, distributivo y obstructivo (Tabla 1). El mecanismo responsable del fracaso de la perfusión difiere significativamente entre las distintas categorías. A la luz de los nuevos conceptos citados anteriormente, es importante también reconocer los estados de shock secundarios a una hipoxia citopática.

**Tabla 1.- Clasificación del shock circulatorio (Weil M.H.)**

Etiología	Flujo capilar	Volumen minuto cardiaco	Presión capilar pulmonar	Constricción arterial/arteriolar	Capacitancia venosa	Volúmenes ventriculares	Ejemplos
Hipovolemia	↓	↓	↓	↑	↓	↓	Pérdida de sangre o fluidos
Cardiogénico	↓	↓	↑	↑	↓↑	↑	Falla cardiaca
<b>Distributivo</b>							
Baja resistencia	↓	↑	↔	↓	↔	↔↑	Sepsis precoz
Alta resistencia	↓	↓	↔	↑	↑	↔	Sepsis tardía
Obstructivo	↓	↓	↔↑	↑	↑↔	↔↑	Embolia de pulmón, taponamiento cardiaco

Se define el shock hipovolémico como la deficiencia de perfusión tisular determinada por una reducción del volumen sanguíneo circulante. El equilibrio circulatorio se altera al disminuir el volumen circulante, que se hace insuficiente para suplir adecuadamente los requerimientos tisulares.

## ETIOLOGÍA

Las causas productoras de shock hipovolémico son variadas y múltiples (Tabla 2). Sin embargo, se las puede agrupar en dos grandes categorías: las que producen una hipovolemia absoluta y las que provocan una hipovolemia relativa. La hipovolemia absoluta está generada por un déficit real del contenido vascular; la hipovolemia relativa, por una inadaptación del lecho vascular a su contenido.

La pérdida de sangre constituye la causa más importante de shock hipovolémico, el cual en este caso particular se refiere como shock hemorrágico. Las pérdidas de aproximadamente el 30% del volumen sanguíneo total determinan shock hipovolémico. Si se tiene en cuenta que la volemia normal representa solamente el 7% del peso corporal (70 ml/kg de peso), se puede admitir que una pérdida de 1.500 ml de sangre, plasma o líquido extracelular, en un individuo de 65 kg de peso, puede desencadenar un shock hipovolémico.

Tabla 2.- Causas de shock hipovolémico

Hipovolemia absoluta

- 1.- Pérdidas sanguíneas
    - Externas: traumatismos
    - Internas: viscerales, tisulares, óseas
  - 2.- Pérdidas de plasma
    - Grandes quemaduras
    - Aplastamientos sin solución de continuidad
    - Peritonitis
  - 3.- Deshidratación aguda
    - En infantes: gastroenteritis aguda, intoxicaciones
    - En adultos: toxiinfección alimenticia, sudoración, hipertermia
    - Shock anafiláctico
- b.- Hipovolemia relativa
- 1.- Anestesia raquídea
  - 2.- Insuficiencia suprarrenal
  - 3.- Respuesta inflamatoria sistémica

La pérdida de plasma, externa o interna, también constituye un factor condicionante de shock hipovolémico. Las pérdidas evidentes en las grandes quemaduras, supuraciones, peritonitis, etc., pueden producir volúmenes que sobrepasan las estimaciones habituales.

Las pérdidas de líquido extracelular hacia el exterior, como las resultantes de vómitos incoercibles o de diarreas profusas, y las pérdidas hacia el tercer espacio de las oclusiones intestinales, ejemplifican las modalidades de participación de la deshidratación en la producción del shock. Generalmente no se aprecia que el shock anafiláctico es una forma de shock hipovolémico en el cual se produce una rápida salida de agua del plasma a través de un síndrome de pérdida capilar.

El shock traumático se ha considerado clásicamente como un shock hipovolémico. Sin embargo, en él se asocian la hipovolemia y la injuria tisular. Esta última es un estímulo potente de la cascada inflamatoria, lo cual contribuye a la producción de un severo trastorno de la homeostasis. Esta dishomeostasis afecta el metabolismo, la cicatrización de las heridas y la función inmunológica, y es causada por una pérdida de la regulación, disrupción de los mecanismos normales de retroalimentación y producción de mediadores, citoquinas y otros agentes en cantidades anormales. Debido a estas alteraciones fisiopatológicas, las alteraciones hemodinámicas y pulmonares luego del shock traumático son mucho más significativas que en el shock hemorrágico puro.

## FISIOPATOLOGÍA

El organismo humano presenta una serie limitada de reacciones compensatorias ante el shock y el trauma. Estas reacciones compensatorias pueden ser categorizadas en tres grandes

grupos: redistribución del flujo sanguíneo, alteraciones de los componentes del transporte de oxígeno, y reconstitución del volumen plasmático.

La redistribución del flujo sanguíneo se logra por la vasoconstricción, venoconstricción y aumento de la secreción de norepinefrina y epinefrina, agentes causales de la reacción de “correr y pelear”. La redistribución del flujo sanguíneo es responsable de los signos clásicos del shock.

Los componentes del transporte y disponibilidad de oxígeno son el intercambio gaseoso pulmonar, el flujo sanguíneo, la concentración de hemoglobina y la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. Luego del shock de cualquier origen, algunos de estos componentes pueden estar alterados de tal forma que no pueden actuar como mecanismos de compensación.

El mecanismo de compensación más efectivo es la recomposición del volumen plasmático, el cual es iniciado por la reducción en la presión hidrostática en los lechos capilares y por la acción hormonal en el riñón y en el lecho esplácnico.

En función de los mecanismos compensatorios precedentes, se puede categorizar la fisiopatología del shock en cuatro fases. Se debe enfatizar el hecho de que la terapéutica fundamental del shock debe estar destinada a aumentar o suplir los mecanismos de compensación en la medida de lo posible durante la fase de resucitación aguda.

### **Fase de compensación**

Muchas generaciones de fisiólogos han descripto las respuestas homeostáticas a la pérdida aguda de sangre. Estas respuestas están destinadas a mantener la perfusión del cerebro y del corazón a través de un servomecanismo que conserva una presión arterial normal, en función del sensado realizado a nivel del arco aórtico y de los cuerpos carotídeos. El resultado final es la producción de vasoconstricción periférica y la limitación en la excreción de fluidos. Los mecanismos incluyen: 1) control autonómico de la contractilidad cardíaca y del tono vascular periférico, 2) respuesta hormonal al estrés y a la depleción de volumen, que refuerza este control autonómico del sistema nervioso, y 3) mecanismos locales microcirculatorios que son órgano-específicos y regulan los flujos sanguíneos regionales. El estímulo iniciador de esta respuesta es la pérdida del volumen sanguíneo circulante. Otros estímulos que pueden desencadenar este tipo de respuesta neuroendocrina incluyen el dolor, hipoxemia, hipercarbia, acidosis, infección, cambios en la temperatura o cambios en la disponibilidad de sustratos.

La intensidad de la respuesta neuroendocrina a la hemorragia se basa en la magnitud de la disminución en el volumen efectivo de sangre circulante. Tal intensidad depende no sólo del volumen de sangre perdida sino también de la velocidad a la cual se produce la pérdida. En adición, la respuesta a estos estímulos puede ser modificada por la presencia de lesiones asociadas o condiciones tales como la ingesta de etanol u otras drogas, enfermedades preexistentes, supresión de drogas y la edad del paciente. La repetición de la hemorragia puede potenciar la respuesta neuroendocrina.

El sistema nervioso responde inmediatamente al dolor o a la pérdida del volumen circulante con una vasoconstricción mediada por vía simpática. Esta vasoconstricción reduce rápidamente la capacitancia del sistema circulatorio. Los barorreceptores de presión en el arco

aórtico y en el seno carotídeo responden en forma instantánea a los cambios en la presión arterial ajustando el tono simpático. Los receptores arteriales reconocen la disminución de la tensión a nivel de la pared arterial. La respuesta simpática a la hipovolemia aguda tiene varios efectos. Las arteriolas en la mayoría de los lechos vasculares se contraen, con aumento de la resistencia vascular periférica total. La capacitancia venosa disminuye, resultando en la aceleración del retorno venoso al corazón. La vasoconstricción arteriolar no es uniforme, y se produce una marcada redistribución del flujo sanguíneo. El flujo al corazón y al cerebro se mantiene hasta los períodos finales de compensación. En este momento, la hipoperfusión del cerebro induce una actividad más potente aun de los centros vasomotores del bulbo aumentando considerablemente el tono simpático.

Esta intensa señal simpática es activada cuando la presión sanguínea disminuye de 50 mm Hg y es máxima cuando la presión arterial sistólica es menor de 15 mm Hg. En adición, la vasorregulación metabólica en el corazón y en el cerebro evita la vasoconstricción a nivel local para mantener la perfusión regional a despecho de una intensa estimulación catecolamínica.

La hipovolemia aguda también inicia una respuesta endocrina múltiple. Los niveles plasmáticos de glucagón, hormona de crecimiento y ACTH aumentan. El sistema renina-angiotensina-aldosterona es estimulado con liberación de la potente hormona angiotensina II. En forma similar, la liberación de vasopresina determina un aumento de la reabsorción de agua en el túbulo contorneado distal del riñón. La vasopresina también induce vasoconstricción esplácnica. La hormona de crecimiento y el glucagón oponen sus efectos a la insulina y promueven gluconeogénesis, lipólisis y glucogenólisis. La hiperglucemia resultante es exacerbada por la inhibición de la liberación de insulina por la epinefrina y la norepinefrina y por la resistencia tisular a la insulina. La hiperglucemia aumenta la osmolaridad plasmática tendiendo a atraer fluido desde las células y el intersticio hacia el espacio intravascular, ayudando de este modo a mantener el volumen circulante.

Los mecanismos simpáticos vasoconstrictores son aumentados por estos efectos hormonales en respuesta a la hipovolemia. El objetivo de la respuesta neuroendocrina es maximizar la función cardíaca, conservar agua y sal para mantener el volumen de sangre circulante y proveer nutrientes y oxígeno al cerebro y al corazón. En adición, los lechos circulatorios del corazón y del cerebro mantienen un flujo constante en respuesta a la hemorragia a través de una disminución de la resistencia arteriolar. Esta compensación no requiere ningún factor extrínseco a los lechos microvasculares y se denomina autorregulación.

Otra respuesta fisiológica a la hemorragia es un aumento en el número de capilares abiertos en aquellos órganos que son capaces de responder de esta manera. Por ejemplo, en el músculo esquelético sólo una fracción de capilares están habitualmente abiertos para acomodar el pasaje de eritrocitos, mientras que los restantes permiten sólo el pasaje de plasma. Durante la hemorragia el número de capilares abiertos aumenta en proporción al grado de hipoxia tisular. El reclutamiento de capilares acorta la distancia de difusión desde las células rojas al tejido adyacente y aumenta la superficie capilar disponible para la difusión de oxígeno. El efecto final del reclutamiento capilar es el mantenimiento del flujo de oxígeno tisular a una tensión de oxígeno capilar más baja, lo que constituye una respuesta vital en órganos que se encuentran en el límite de tolerancia a la hipoxia.

### Eventos a nivel celular

Los procesos celulares esenciales, tales como los transportes de membrana, la síntesis de proteínas y el trabajo mecánico, son sostenidos por los depósitos de energía contenidos en el ATP. El ATP es generado por la interacción de carbohidratos, proteínas y lípidos con el oxígeno. La glucosa entra a las células donde se convierte en piruvato a través de una serie de pasos referidos como vía glicolítica. Aunque se genera una pequeña cantidad de ATP en este proceso, mucho más se genera por los pasos subsiguientes. El piruvato es convertido en acetil coenzima A, la cual es transferida a la mitocondria para la participación en el ciclo del ácido tricarbóxico. Este ciclo genera iones hidrógeno, cuya oxidación a agua libera grandes cantidades de energía que son utilizadas por la mitocondria para la producción de grandes cantidades de ATP.

El proceso de oxidación dentro de la mitocondria requiere una sorprendentemente escasa tensión de oxígeno intracelular. El empleo de oxígeno alcanza a un plateau cuando la concentración de oxígeno intracelular es  $>1$  mm Hg; este es el valor crítico por debajo del cual la producción de energía no es suficiente para satisfacer las necesidades celulares. Cuando el flujo sanguíneo y/o el contenido de oxígeno son limitados, la tensión de oxígeno intracelular puede disminuir por debajo de este nivel crítico, y consecuentemente el empleo de oxígeno y la producción de ATP disminuyen. En estas circunstancias, la función celular puede estar comprometida.

Se ha comprobado la existencia de una priorización de los gastos metabólicos a nivel celular con el objeto de permitir la sobrevivencia en situaciones de hipoxia. La disminución de la tensión de oxígeno puede promover mecanismos adaptativos destinados a restringir el consumo de ATP exclusivamente a procesos vitales. Tal repriorización metabólica adaptativa puede ser mediada, en parte, por efectos transcripcionales y postrcripcionales de moléculas tales como el factor inducible en hipoxia (HIF-1).

Durante condiciones de hipoxia, la fosforilación de proteínas y las alteraciones en el estado redox intracelular pueden activar componentes del HIF-1, que permiten el reconocimiento de secuencias de DNA localizadas en las regiones *promoter* de genes que responden a la hipoxia. Esta activación génica actúa para proteger a las células durante las condiciones de hipoxia. Si estas interacciones son afectadas en forma adversa por mediadores inflamatorios, el sufrimiento tisular en condiciones de hipoxia en la enfermedad crítica puede ser tan profundo que pone en riesgo la vitalidad celular.

Las consecuencias de la limitación extrema del flujo sanguíneo a nivel intracelular son variadas. La disfunción de los miocitos puede deteriorar el volumen minuto cardíaco en el tiempo, conduciendo al shock cardiogénico. La hipoxia endotelial y epitelial puede producir aumento de la permeabilidad y progresivo edema tisular, induciendo la traslocación bacteriana y tóxica a nivel intestinal. La acidosis local puede resultar de la acumulación de piruvato y su conversión en lactato. El fallo en el transporte iónico puede producir deterioro funcional celular, tal como el que ocurre en la insuficiencia renal aguda, o incluso edema celular y muerte. El fracaso de las membranas intracelulares, tales como las de los lisosomas, pueden producir la liberación de hidrolasas tóxicas. En conjunto, estos procesos, si no son detectados y tratados adecuadamente, se interconectan y ejercen poderosos efectos de regulación unos sobre otros. La conclusión natural de los eventos fisiopatológicos resultantes de la hipoxia celular es la disfunción celular, la muerte celular y la falla multiorgánica.

### **Fase de descompensación**

Es importante reconocer que aun después de revertir los signos aparentes de hipoperfusión, la disoxia celular puede persistir. Este fenómeno ha sido denominado injuria por reperfusión, proponiéndose varios mecanismos para explicar su patogénesis. El retardo en dos o más horas para realizar una apropiada resucitación de las pérdidas de volumen mayores del 40% puede resultar en la imposibilidad de corregir la hipoperfusión tisular. En estos casos, a pesar de un reemplazo de dichas pérdidas, el paciente puede morir como consecuencia de la activación sistémica de la cascada inflamatoria desencadenada por el insulto inicial y agravado por el fenómeno de injuria de reperfusión. La injuria de reperfusión puede ocurrir debido a la acumulación de metabolitos tóxicos durante la isquemia y ser mediada por radicales libres de oxígeno. El fenómeno de “no-reflow” consiste en la deficiencia de perfusión microvascular que persiste a pesar de la normalización de la presión arterial; varios factores probablemente desempeñan un rol tal como la vasoconstricción inducida por calcio, la leucoagregación, y la compresión vascular debida a edema intersticial. Cuando mayor es el tiempo de isquemia mayor es la magnitud de la injuria de resucitación.

### **Fase de recuperación**

La fase de recuperación puede contribuir significativamente a la fisiopatología total, dependiendo del grado de shock y de la cantidad de tejidos lesionados. Si el volumen sanguíneo es restaurado en cierto momento durante la fase de compensación, los efectos sobre la microcirculación pueden ser reversibles. Las células dañadas pueden recuperarse, y la integridad capilar se puede restaurar al cabo de un tiempo. La sangre estancada durante el proceso puede ganar acceso al territorio venoso y luego al pulmón, donde las células activadas, glóbulos blancos y plaquetas, pueden contribuir al desarrollo del Síndrome de dificultad respiratoria aguda.

La distribución normal del flujo sanguíneo puede no recuperarse por horas luego de la injuria. El paciente permanece con vasoconstricción y frialdad de las extremidades hasta que la temperatura corporal aumenta y la restauración volumétrica es total. Este retorno a lo normal puede verse dificultado si ha sido necesario mantener el aporte de drogas inotrópicas y vasoconstrictoras en el período postlesional.

En la fase de recuperación inmediata el transporte de oxígeno puede verse considerablemente dificultado. El intercambio de gases a nivel pulmonar puede estar alterado por una serie de factores, que incluyen la lesión de la pared torácica, la presencia de lesiones parenquimatosas pulmonares, incluyendo contusión pulmonar, aspiración o sepsis. Los analgésicos y el soporte ventilatorio inapropiado pueden contribuir al deterioro del intercambio gaseoso. En general, el corazón se recupera rápidamente, excepto en los ancianos o en individuos con patología cardiovascular previa. Muchos pacientes mantienen una taquicardia en el período postlesional inmediato y, en la medida en que la volemia se restaura, el volumen minuto puede estar elevado debido a la presencia de una respuesta inflamatoria sistémica agregada. La resistencia vascular sistémica inicialmente es alta, pero a medida que se restaura el volumen sanguíneo, tiende a descender a lo normal o más aún, excepto que se mantenga la perfusión de drogas adrenérgicas.

Luego de un shock hipovolémico moderado, habitualmente se produce una rápida restauración del volumen plasmático, y los glóbulos rojos se recuperan rápidamente con el aumento

en la liberación de eritropoyetina. La síntesis de proteínas plasmáticas aumenta, los niveles de vasopresina disminuyen, así como los de corticoides, y la secreción de renina y aldosterona tiende a volver a lo normal. Si el insulto traumático es severo, en cambio, muchas de estas hormonas contrarregulatorias permanecen elevadas. El paciente persiste catabólico, y esto es agravado si se instala una sepsis.

### **Anemia hipovolémica e isovolémica**

Los pacientes con hemorragia masiva pueden presentar condiciones que varían desde la hipovolemia severa, en la cual el volumen de sangre disminuye sin cambios en la concentración de hemoglobina, hasta la anemia isovolémica, en cuyo caso se produce una disminución de la concentración de hemoglobina con un volumen sanguíneo normal o incluso aumentado.

La hipovolemia se produce en individuos con sangrado rápido que no reciben fluidos intravenosos. La importancia del volumen de sangre circulante se ha demostrado en animales sujetos a la remoción secuencial de alícuotas de sangre desde una vena central. Estos experimentos demuestran que el consumo de oxígeno ( $VO_2$ ) se mantiene constante a medida que el volumen de sangre circulante disminuye. El  $VO_2$  disminuye en forma brusca y se produce la muerte cuando se alcanza una disponibilidad de oxígeno crítica ( $DO_{2crit}$ ) de 8-10 mlO<sub>2</sub>/min/kg. En este punto crítico, la disminución del volumen sanguíneo alcanza al 50% sin cambios en la concentración de hemoglobina. La hipovolemia se asocia con una sustancial disminución en el volumen minuto cardíaco y en la tensión de oxígeno en sangre venosa mezclada.

Un reemplazo fluido agresivo puede producir la condición de anemia isovolémica, la que se caracteriza por un volumen de sangre adecuado pero con una disminución sustancial en la concentración de hemoglobina y en la capacidad de transporte de oxígeno. La anemia isovolémica se produce cuando en un individuo con sangrado activo se reemplazan fluidos pero no sangre. Los animales sujetos a una anemia isovolémica también presentan una  $DO_{2crit}$  en valores de 10 mlO<sub>2</sub>/min/kg, valor que se alcanza con una concentración de hemoglobina de aproximadamente 4,0 g/dl, correspondiendo a un hematocrito <8%. La anemia isovolémica se asocia con un aumento del volumen minuto cardíaco y una tensión de oxígeno en sangre venosa mezclada mayor que el observado en la hipovolemia o hipoxemia. La hemodilución aguda isovolémica disminuye la resistencia vascular sistémica y aumenta la frecuencia cardíaca, el volumen de eyección y el índice cardíaco, pero no se producen cambios en el  $VO_2$  ni en el lactato plasmático.

### **Características fisiopatológicas del shock traumático**

El trauma se asocia habitualmente con disturbios mayores de la homeostasis de fluidos en el organismo. En adición al sangrado a partir de los vasos sanguíneos dañados y a la pérdida de plasma en las áreas tisulares traumatizadas, se producen intercambios fluidos internos. El trauma induce una activación neuroendocrina combinada con el episodio de hipovolemia que determina la puesta en funcionamiento de varios mecanismos de defensa destinados a mantener el volumen sanguíneo. En los adultos, alrededor de 0,5 litros de fluido pueden ser transferidos desde el espacio intersticial hacia el compartimento intravascular mediante los cambios en la resistencia pre y postcapilar. Otros 0,5 litros de fluidos pueden ser transferidos desde el espacio intracelular hacia el compartimento intravascular en respuesta a un proceso transcápilar mediado por un efecto osmótico

de la glucosa. En este proceso, alrededor de 2 a 3 litros de fluido son transferidos desde el espacio intracelular hacia el intersticio, y alrededor de 0,5 litros pueden acceder al espacio intravascular.

Además de los cambios fluidos precedentes determinados por leyes físicas, se produce una serie de intercambios en respuesta a la activación inducida por el trauma de una serie de sistemas en cascada que desencadenan una respuesta inflamatoria sistémica que influencia las interacciones entre células endoteliales y células sanguíneas, con cambios en la permeabilidad capilar. Este aumento generalizado de la permeabilidad capilar puede agravar la hipovolemia e inducir o contribuir a la aparición de complicaciones sistémicas tales como el SDRA, falla renal, disfunción hepática y disturbios de la hemostasia.

La coagulopatía probablemente sea universal en los pacientes con trauma severo. La misma es causada tanto por la pérdida de factores de coagulación y de plaquetas asociada con la disrupción vascular como por el consumo intravascular de factores de coagulación asociado con el daño endotelial masivo. La coagulopatía en los pacientes traumatizados es exacerbada por la dilución, la acidosis y la hipotermia. Debido a la complejidad de esta situación clínica, los efectos de la coagulopatía del trauma deben ser analizados como la suma de los efectos sobre los componentes individuales de la coagulación. El tratamiento debe estar dirigido a controlar la hemorragia, corregir la acidosis y la hipotermia, reemplazar plaquetas y factores de coagulación, y prevenir la hemodilución.

## CUADRO CLÍNICO

La sintomatología del shock está determinada por la interacción de tres fenómenos fisiopatológicos, a saber:

a.- Del trastorno hemodinámico cardiocirculatorio. Este explica la hipotensión arterial, el pulso fino y rápido, el colapso venoso por hipovolemia y el descenso de la presión venosa central; la hemodilución o hemoconcentración, la cianosis y la astenia, consecuencias todas de la disminución del volumen minuto cardíaco. La oliguria y la azoemia son consecutivas al trastorno hemodinámico renal.

b.- De los mecanismos homeostáticos puestos en juego para contrarrestar el déficit circulatorio. Esta reacción, denominada de contrarregulación, está determinada por la hipersecreción adrenérgica, e incluye taquicardia, palidez, sudoración fría, sensación de angustia, temblores, lívides por vasoconstricción, etc.

c.- De la lesión celular producida por el déficit de perfusión, caracterizado por hipoxemia y por catabolismo tisular. Una de las consecuencias del mismo es la acidosis láctica, que puede llegar a ser muy grave. El daño hipóxico celular explica también los trastornos neurológicos que incluyen excitación, obnubilación o coma.

Existe un cuadro clínico genérico que permite hacer el diagnóstico sindromático de estado de shock, independientemente de la causa. Esto es tan constante que, de hecho, algunas definiciones del mismo se basan fundamentalmente en los datos clínicos. El shock se reconoce clásicamente por

signos no específicos y síntomas subjetivos tales como piel fría y húmeda, palidez, pulso rápido y débil, signos vitales inestables, cianosis, agitación, y un nivel alterado de conciencia. Desgraciadamente, estos hallazgos son imprecisos, subjetivos, y dependientes del observador, constituyendo efectos secundarios del fallo circulatorio agudo, no su problema fisiológico principal. La falta de criterios objetivos y la incapacidad para cuantificar estos signos y síntomas han constituido problemas graves para la comprensión de la fisiología y para el desarrollo de objetivos terapéuticos óptimos.

El diagnóstico de shock hipovolémico es sumamente simple cuando se presenta en toda su magnitud. La dificultad principal reside en cuantificar la cantidad y la calidad de los líquidos perdidos. Para cumplimentar este objetivo, es necesario apoyar el diagnóstico sobre signos objetivos.

### **Aparato cardiovascular**

*Presión arterial.* Luego de la pérdida de volumen intravascular, la presión arterial permanecerá normal en la medida en que la resistencia vascular sistémica pueda ser aumentada para compensar la reducción en el volumen minuto cardíaco, lo cual hace que la presión arterial en los inicios del shock no se relacione con el flujo sanguíneo. En un estudio de pacientes con lesiones múltiples y trauma craneano, Scalea y colaboradores comprobaron que a pesar de estar normotensos y no presentar taquicardia ni oliguria, el 80% de los mismos tenían evidencia de una inadecuada perfusión tisular comprobada por un nivel elevado de lactato y/o una disminución de la SvO<sub>2</sub>.

El American College of Surgeons ha establecido una clasificación del shock hemorrágico basada en la magnitud de la pérdida de sangre (Tabla 3). Una pérdida de hasta el 15% del total del volumen sanguíneo (hemorragia Clase I) habitualmente tiene escaso efecto hemodinámico, excepto una moderada vasoconstricción y taquicardia. Una pérdida del 15 al 30% del volumen de sangre (hemorragia Clase II) produce taquicardia y disminución de la presión de pulso; los sujetos no anestesiados también muestran ansiedad o apatía. Una pérdida del 30 al 40% del volumen de sangre (hemorragia Clase III) produce signos evidentes de hipovolemia, incluyendo marcada taquicardia, taquipnea e hipotensión sistólica; los sujetos no anestesiados pueden mostrar alteraciones del estado mental. La experiencia ha mostrado que en sujetos jóvenes previamente sanos, las pérdidas de hasta el 40% del volumen sanguíneo pueden ser adecuadamente tratadas con reemplazo de cristaloides. La pérdida de más del 40% del volumen total de sangre (hemorragia Clase IV) pone en peligro la vida y se acompaña de marcada taquicardia e hipotensión, presión de pulso muy escasa y bajo volumen minuto urinario, el estado mental está marcadamente deprimido.

La hemorragia masiva se define como la pérdida total del volumen estimado de sangre dentro de un periodo de 24 horas, o la pérdida de la mitad del volumen estimado de sangre en un periodo de tres horas.

Tabla 3.- Clasificación del shock hemorrágico (Modificado del Committee on Trauma)

	Clase I	Clase II	Clase III	Clase IV
Pérdida de volumen %	<15	15-30	30-40	>40
ml	<750	750-1.500	1.500-2.000	>2.000
Frecuencia cardíaca	<100	>100	>120	>140
Presión sistólica	Normal	Disminuida	Disminuida	Disminuida
Relleno capilar	Normal	Disminuido	Disminuido	Disminuido
Frecuencia respiratoria	14-20	20-30	30-40	>35
Volumen urinario (ml/h)	>30	20-30	5-15	0-5
Síntomas neurológicos	Normal	Ansioso	Confuso	Letárgico

Se admite que el nivel de presión arterial que caracteriza el shock es por debajo de 90 mm Hg de presión sistólica en el sujeto normotenso, o de 30-40 mm Hg por debajo de las cifras habituales en el sujeto hipertenso. En pacientes severamente hipotensos, se puede realizar una estimación de la presión arterial a través de la evaluación de la percepción de los pulsos periféricos. La palpación del pulso carotideo en un adulto es equivalente a una presión sistólica de 60 mmHg; el pulso femoral se produce por una presión sistólica de 60-70 mmHg; y un pulso radial palpable es indicativo de una presión de 70-80 mm Hg. Es preciso tener en cuenta que la presión arterial no puede ser utilizada como dato aislado de valoración, sino que debe integrarse en la valoración global del paciente grave.

Recientemente se ha revitalizado el concepto de *índice de shock*, que se define como la relación de la frecuencia cardíaca con la presión arterial sistólica (Allgower y Buri, 1967). En la descripción original se comprobó que el valor normal oscila entre 0,5 y 0,7 en los adultos sanos, y aumenta a valores de hasta 2,5 luego de la hemorragia aguda. Existe un aumento proporcional del índice de shock con la pérdida de volumen circulante. Se asume que el índice de shock es una guía sensible del grado de hipovolemia luego de la hemorragia.

Un signo a tener en cuenta es la disminución de la presión de pulso (presión de pulso = presión sistólica - presión diastólica) debido a la elevación estimulada por catecolaminas de la presión arterial diastólica en respuesta a la hipovolemia. Este parámetro hemodinámico puede preceder al desarrollo de hipotensión arterial.

*Presión venosa central.* La presión venosa central se define como la presión existente en los gruesos troncos venosos intratorácicos, y en la aurícula derecha. Su valor normal oscila entre 8 y 12 cm de agua. La determinación de la presión venosa central tiene valor práctico en la evaluación del estado hemodinámico en pacientes con hipovolemia. Un valor de presión venosa central por debajo de 10 cm de agua en presencia de shock establece la existencia de hipovolemia.

Mucho se ha discutido la utilidad de la determinación de la presión venosa central en la evaluación hemodinámica de los pacientes críticos. Si bien su valor absoluto no permite establecer conclusiones válidas en muchos pacientes, en particular aquellos con sepsis, ancianos o con falla cardíaca agregada, no hay duda de que su valor aislado y, mucho más aún, las modificaciones de su valor en función de las medidas terapéuticas implementadas, continúa teniendo gran utilidad en los

pacientes con shock hipovolémico puro. La respuesta de la presión venosa al aporte de fluidos continúa siendo uno de los datos más útiles para establecer la magnitud y la velocidad de dicho reemplazo.

*Presión capilar pulmonar.* En los pacientes ancianos, con patología cardíaca previa, o con patologías asociadas a la hipovolemia, en particular la sepsis, puede ser de utilidad el empleo de un catéter de arteria pulmonar. El catéter de arteria pulmonar permite la determinación del volumen minuto cardíaco, de la presión capilar enclavada pulmonar y; cuando se conocen la presión arterial media y la presión venosa central, se puede realizar el cálculo de la resistencia vascular sistémica. Estas determinaciones contribuyen a establecer el tipo hemodinámico de shock (Tabla 4). El conocimiento de los niveles de hemoglobina y de la saturación arterial y venosa de oxígeno proveen información sobre la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre, y completan la evaluación hemodinámica metabólica del paciente en shock.

Tabla 4.- Perfiles hemodinámicos en el shock

<b>Parámetro (normal)</b>	<b>Hipovolemia</b>	<b>Cardiogénico</b>	<b>Séptico precoz</b>
índice cardíaco (2,5-4,0 l/min/m <sup>2</sup> )	Bajo	Bajo	Alto
Resistencia vascular sistémica (800-1.200 dina.seg./cm <sup>5</sup> )	Alta	Alta	Baja
Presión capilar pulmonar (5-12 mm Hg)	Baja	Alta	Normal/baja

Aunque, como ya ha sido descrito, la respuesta cardiovascular básica a la hipovolemia es bien conocida, la contribución de la disfunción o de la insuficiencia cardíaca a la progresión del estado de shock no ha sido completamente dilucidada. La hemorragia determina una disminución del volumen minuto cardíaco, que por actividad simpática refleja es compensado por una elevación en la frecuencia cardíaca y en la contractilidad cardíaca y por vasoconstricción arteriolar y venosa. La hipovolemia continua, sin embargo, eventualmente puede sobrepasar estas respuestas compensatorias y conducir al desarrollo de una disfunción cardíaca. Es materia de debate en qué medida la disfunción cardíaca progresiva es una causa principal del deterioro rápido en la etapa de shock irreversible o simplemente un punto final en la descompensación.

Los factores que contribuyen a la disfunción cardíaca en el shock tampoco han sido completamente esclarecidos. Una serie de factores metabólicos han sido postulados como causales de esta disfunción. Los estudios iniciales en los cambios en la extracción de oxígeno por el miocardio sugirieron la presencia de una deficiencia relativa de oxígeno. Estos estudios también sugirieron la presencia de una alteración en la producción de glucosa. También se postuló un efecto contribuyente de los radicales libres de oxígeno. Por último, en la actualidad se han aislado sustancias plasmáticas con actividad depresora miocárdica en pacientes con shock hipovolémico prolongado. Aún no se ha definido la contribución precisa de estos múltiples mediadores potenciales en la disfunción miocárdica en el shock.

La ecocardiografía se utiliza cada vez más frecuentemente en la evaluación de los pacientes en shock; la misma es no invasiva, puede ser realizada a la cabecera del paciente y puede

revelar o excluir en forma inmediata potenciales etiologías del estado de shock, además de reconocer la repercusión sobre el miocardio del déficit de perfusión.

### **Aparato respiratorio**

Los enfermos en shock hipovolémico habitualmente presentan taquipnea con hiperventilación, atribuible a la estimulación del centro respiratorio.

Durante la etapa ulterior al shock, se puede producir un proceso pulmonar severo, conocido como Síndrome de dificultad respiratoria aguda. Una serie de mediadores celulares y humorales han sido implicados en el desarrollo de la lesión pulmonar aguda luego del shock hemorrágico.

### **Aparato urinario**

La oliguria puede resultar de la hipoperfusión renal y el hiperaldosteronismo secundario. Aunque el volumen urinario normal es un punto importante a lograr en la reanimación, varios factores presentes en los pacientes críticos pueden producir un falso sentido de seguridad cuando se presenta un volumen urinario normal en la etapa de hipoperfusión. La respuesta neuroendocrina al trauma crea un medio “anti-insulina” en el cual se produce una intolerancia a la glucosa y una tendencia a la hiperglucemia. La diuresis osmótica resultante puede producir la impresión de que la resucitación volumétrica es completa. En forma similar se puede producir una diuresis masiva en pacientes con traumatismo de cráneo por una deficiencia en la producción de hormona antidiurética, con la consiguiente diabetes insípida.

El evitar la insuficiencia renal aguda es esencial en la recuperación del shock hipovolémico. El shock hemorrágico produce una disminución en el flujo sanguíneo renal. El riñón responde aumentando la resistencia arteriolar eferente en relación con el tono arteriolar aferente, lo cual contribuye a mantener el filtrado glomerular. También se producen diferencias regionales en el flujo sanguíneo renal, con una disminución relativa del flujo cortical superficial en relación con el flujo cortical profundo y el flujo medular. Si los cambios locales y sistémicos son insuficientes para mantener la viabilidad renal, se produce injuria tubular renal, que puede conducir a la insuficiencia renal aguda parenquimatosa.

### **Piel y mucosas**

La presencia de piel pálida, fría y húmeda es habitual en el paciente en shock avanzado. La palidez no es total, coincidiendo habitualmente con cianosis en los territorios distales: manos, pies y punta de la nariz. La combinación de palidez y cianosis debe atribuirse a la intensa vasoconstricción, con enlentecimiento del flujo a nivel de los lechos capilares. La hipotermia es más evidente en las extremidades de los miembros.

### **Sistema nervioso central**

La depresión del estado de conciencia en el shock se manifiesta bajo varios aspectos: intranquilidad, ansiedad, malestar, desasosiego, somnolencia y apatía, los cuales habitualmente se suceden en un mismo paciente.

En el shock hipovolémico es frecuente la presencia de vértigo y lipotimia en el curso de la evolución. Estos estados sincopales son más frecuentes cuando el enfermo intenta incorporarse, situación en la cual se produce el déficit de aporte sanguíneo al cerebro.

### **Intestino**

La perfusión esplácnica inadecuada se asocia con un aumento de la morbilidad y de la mortalidad, en particular si coexiste una disfunción hepática. Bajo condiciones de bajo flujo sanguíneo sistémico o hemorragia, la perfusión de los órganos vitales es mantenida a expensas de la perfusión de órganos viscerales. Si el flujo sanguíneo al área esplácnica es suficientemente bajo, se produce isquemia y, si el proceso se prolonga, daño tisular y necrosis. Los órganos espláncnicos también se encuentran en riesgo en otras formas de shock, en particular el séptico, aun cuando el flujo sanguíneo sea normal o elevado, debido a un aumento desmesurado de las demandas metabólicas.

Diversos estudios han demostrado una desproporcionada disminución de la perfusión en el intestino y el colon en los estados de bajo flujo. Por otra parte, existen evidencias que aun una reducción en el flujo sanguíneo esplácnico en proporción al de otros flujos regionales puede tener consecuencias severas.

Existen pocos métodos para medir la perfusión esplácnica en la clínica, y la interpretación de los resultados obtenidos puede ser dificultosa. Por otra parte, una vez detectada, el tratamiento de la isquemia esplácnica no es simple. No existe ninguna droga que mejore en forma selectiva la perfusión esplácnica de una manera significativa; en cambio, existen muchas drogas de uso habitual en los pacientes críticos que pueden deteriorar la perfusión esplácnica y el metabolismo.

La respuesta vasoconstrictora al shock circulatorio es mediada por el sistema nervioso simpático, el sistema renina angiotensina y la vasopresina. Cuando los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos de las vénulas mesentéricas poscapilares y de las venas son estimulados, la autotransfusión resultante puede mejorar la performance del corazón aumentando el lleno cardiaco. La vasoconstricción selectiva de las arteriolas mesentéricas aferentes sirve para mantener la resistencia vascular sistémica y por tanto la presión arterial. Esta respuesta depende en un grado limitado del sistema nervioso simpático, siendo mediada fundamentalmente por el eje renina angiotensina y la vasopresina.

Los estados de bajo flujo del intestino con o sin reperfusión se asocian con un aumento de la permeabilidad de la pared intestinal, endotoxemia, presencia de bacterias en los nódulos linfáticos abdominales y posiblemente bacteremia. Además, se liberan factores activadores de leucocitos durante la isquemia y reperfusión. En definitiva, la inadecuada perfusión esplácnica se asocia con falla pluriparenquimatosa y muerte. A pesar de múltiples estudios experimentales, la secuencia precedente no ha sido demostrada en su totalidad en los humanos, aunque la presencia de un pH intragástrico bajo, como evidencia de isquemia de la mucosa, se asocia con un aumento de la morbilidad y de la mortalidad en los pacientes críticos.

## Hígado

En contraste con el intestino, el hígado está relativamente bien protegido contra la hipoperfusión debido a la respuesta buffer arterial hepática (HABR). La HABR describe la interacción hidrodinámica existente entre los flujos sanguíneos venoso y arterial a nivel hepático. Cuando el flujo mesentérico, y consecuentemente el portal, disminuyen, el flujo de la arteria hepática aumenta. La compensación del flujo sanguíneo hepático arterial por la disminución del flujo venoso portal se encuentra en el rango del 20 al 30%. La compensación en términos de la disponibilidad de oxígeno es sustancialmente mayor, debido al mayor contenido de oxígeno en la arteria hepática en comparación con la vena porta. La respuesta buffer es explicada por el concepto del *washout de adenosina*. La adenosina, en condiciones normales, es eliminada del espacio de Mall por el flujo venoso portal, pero esto no ocurre cuando dicho flujo disminuye. En estas circunstancias, la adenosina acumulada produce una vasodilatación arterial hepática. Se ha demostrado que el aporte de oxígeno al hígado se mantiene durante la hemorragia hasta que la pérdida de sangre excede al 30%. La HABR se encuentra abolida en forma precoz durante la endotoxemia y en aquellas circunstancias en que el flujo sanguíneo y la presión arterial disminuyen en forma concomitante. El fallo en el mecanismo de la HABR tiene importantes implicancias clínicas, produciendo hepatitis isquémica y todas las manifestaciones hepáticas asociadas con el shock.

## LABORATORIO

*Hiperlactacidemia y acidosis metabólica.* La presencia de acidosis láctica (lactato > 2 mmol/L) o de un déficit de base en el análisis de gases en sangre establece la presencia de hipoperfusión tisular en el shock hipovolémico.

Puede existir un déficit de base normal con un nivel de lactato elevado en casos en los cuales la carga de lactato no ha superado la capacidad buffer del organismo, o en aquellos pacientes con un exceso de base positivo previo a la injuria, como en los enfisematosos que tienen niveles elevados de bicarbonato como compensación de la retención de CO<sub>2</sub>.

Para superar el problema de la interpretación de un nivel aislado de lactato, algunos autores proponen la medición seriada de éste como un indicador de la evolución del estado de perfusión tisular. La normalización del lactato se ha considerado un aspecto importante para guiar las medidas de resucitación en el período poslesional en terapia intensiva.

*Relación disponibilidad/consumo de oxígeno.* El conocimiento del comportamiento metabólico del oxígeno en los tejidos se obtiene a partir de la evaluación del contenido arterial de oxígeno, el contenido venoso de oxígeno, la diferencia arteriovenosa de oxígeno, la disponibilidad de oxígeno, el consumo de oxígeno y el índice de extracción de oxígeno.

La disponibilidad de oxígeno (DO<sub>2</sub> [mlO<sub>2</sub>/min/m<sup>2</sup>]) es el producto del índice cardiaco (l/min/m<sup>2</sup>) y del contenido arterial de oxígeno (CaO<sub>2</sub> [mlO<sub>2</sub>/l de sangre]). El CaO<sub>2</sub> se calcula como 13,4 x (Hb) x SaO<sub>2</sub> + 0,003 PaO<sub>2</sub>, donde (Hb) representa la concentración de hemoglobina de la

sangre (g/dl).  $SaO_2$  es la saturación de oxígeno de la hemoglobina y  $PaO_2$  es la presión parcial de oxígeno en la sangre arterial.

En condiciones aeróbicas normales, el consumo de oxígeno ( $VO_2$ ) es proporcional al índice metabólico y varía de acuerdo con las necesidades energéticas del organismo. El  $VO_2$  se puede calcular utilizando el principio de Fick como la diferencia entre el oxígeno aportado a los tejidos y el oxígeno que sale de los mismos:  $VO_2 = \text{índice Cardíaco} \times (CaO_2 - C_{mv}O_2)$ , donde  $C_{mv}O_2$  es el contenido de oxígeno de la sangre venosa. Otro parámetro útil para definir la oxigenación tisular es la fracción de oxígeno consumida en relación al aporte de oxígeno a los tejidos, término conocido como índice de extracción de oxígeno y calculado como  $(CaO_2 - C_{mv}O_2)/CaO_2$ .

En los pacientes en shock hipovolémico, es característico que exista una disminuida disponibilidad de oxígeno a los tejidos, debido a una disminución del volumen minuto cardíaco o de la concentración de hemoglobina. Hasta cierto punto crítico de disponibilidad de oxígeno, el organismo puede compensar mediante un aumento del índice de extracción, lo cual se evidencia en una disminución del contenido venoso de oxígeno y un aumento consecuente en la diferencia arterio-venosa de oxígeno. Superado este punto crítico, que se evidencia por una  $SvO_2$  por debajo de 50%, se entra en la etapa de metabolismo anaerobio, con la aparición simultánea de acidosis láctica.

### **La coagulopatía del paciente traumatizado**

La hemorragia masiva es una causa principal de mortalidad relacionada con el trauma y es la segunda causa más común de muerte luego de la lesión del sistema nervioso central en la etapa prehospitalaria. Por otra parte, la hemorragia no controlable es la causa más común de mortalidad precoz (en las primeras 48 horas) en el hospital debida a trauma grave.

La coagulopatía, cuando se presenta con hipotermia y acidosis metabólica, se asocia con una elevada mortalidad y es la causa más común de muerte relacionada con el sangrado en el periodo postoperatorio inmediato. Prácticamente todos los elementos de la cascada de coagulación se afectan en el paciente traumatizado, acidótico e hipotérmico (Fig. 1).

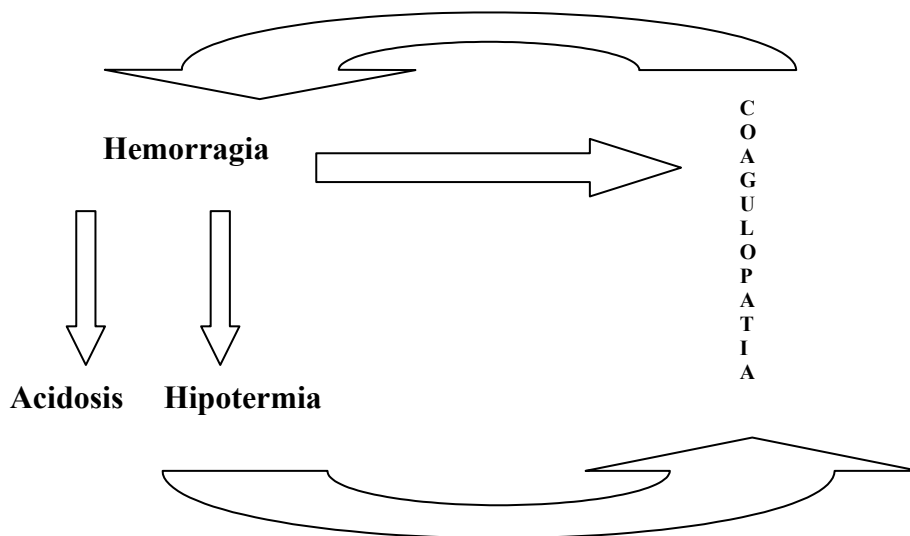


Fig. 1.- Representación gráfica de la tríada letal de acidosis, hipotermia y coagulopatía.

El origen multifactorial de la coagulopatía postraumática involucra hemodilución, hipotermia, consumo de factores de coagulación y disturbios metabólicos.

*Hemodilución.* La trombocitopenia dilucional constituye la anormalidad de coagulación más común en el paciente traumatizado, y es particularmente común en pacientes que reciben volúmenes de transfusión en exceso de 1,5 el volumen hemático. Luego del reemplazo de un volumen de sangre, sólo el 35-40% de las plaquetas persisten en la circulación. Además, los factores procoagulantes también se diluyen como consecuencia de la transfusión de glóbulos rojos concentrados o soluciones cristaloides. De estos factores, el fibrinógeno es el más sensible a la hemodilución.

Otros factores que también están sujetos a la dilución luego de la transfusión masiva son los principales factores anticoagulantes: antitrombina, proteína C y S. Los niveles de estos anticoagulantes probablemente disminuyan de un modo similar a la de los factores procoagulantes.

*Hipotermia.* Los pacientes con sangrado severo tienen un elevado riesgo de desarrollar hipotermia, y esta condición tiene efectos adversos marcados sobre los mecanismos normales de coagulación.

La hipotermia es una causa principal de trombocitopenia, a través del secuestro de plaquetas en el hígado y en el bazo en esta situación. Los cambios cualitativos plaquetarios incluyen una disminución de la producción de tromboxano B2 y una alteración en la agregación plaquetaria debido a una disminución de la expresión de moléculas de superficie en las plaquetas. Todos estos efectos son reversibles cuando se produce el calentamiento a 37°C.

La temperatura es un importante factor determinante de los resultados de los estudios de coagulación. El tiempo de protrombina es el índice más sensible a la reducción de la temperatura. Con temperatura menor de 33°C, la hipotermia es equivalente a un significativo déficit de factores a temperatura normal, a pesar de la presencia de niveles hemáticos normales de los mismos. Ello se debe a que la coagulación es un proceso que responde a reacciones enzimáticas que son dependientes de la temperatura.

*Depleción de factores de coagulación.* Es característica una depleción de factores de coagulación y una coagulopatía difusa como consecuencia de los intentos continuos del organismo de formar coágulos en los distintos sitios de injuria. La fibrinólisis es activada por la coagulación existente. La activación masiva de factores de coagulación resultante del trauma puede conducir a una activación no controlada del sistema fibrinolítico y a un ciclo de activación de factores con ulterior producción de antitrombinas.

*Disturbios metabólicos.* El shock hemorrágico conduce eventualmente a una alteración intracelular en la utilización de sustratos que culmina en acidosis metabólica. Existen múltiples estudios que demuestran que la hipoperfusión se asocia con una coagulopatía de consumo y un sangrado microvascular independiente de la cantidad de sangre perdida.

El diagnóstico de la coagulopatía habitualmente es fácil de realizar en el paciente traumatizado por la evaluación clínica de los sitios de sangrado. Los estudios de laboratorio comunmente utilizados son el recuento plaquetario, el tiempo de protrombina, el aPTT y el dosaje de fibrinógeno. En la interpretación de los exámenes de laboratorio se debe tener en cuenta la hipotermia, que como ya se citó, puede modificar por si los resultados obtenidos.

## **DIAGNOSTICO DIFERENCIAL**

Ante un paciente que reúne los criterios de shock antes establecidos, es fundamental reconocer la posible forma fisiopatológica del mismo: hipovolémico, obstructivo, cardiogénico o distributivo. En la Fig. 2, modificada de Vallet y col., se indica como interpretar un estado de shock en sus periodos iniciales.

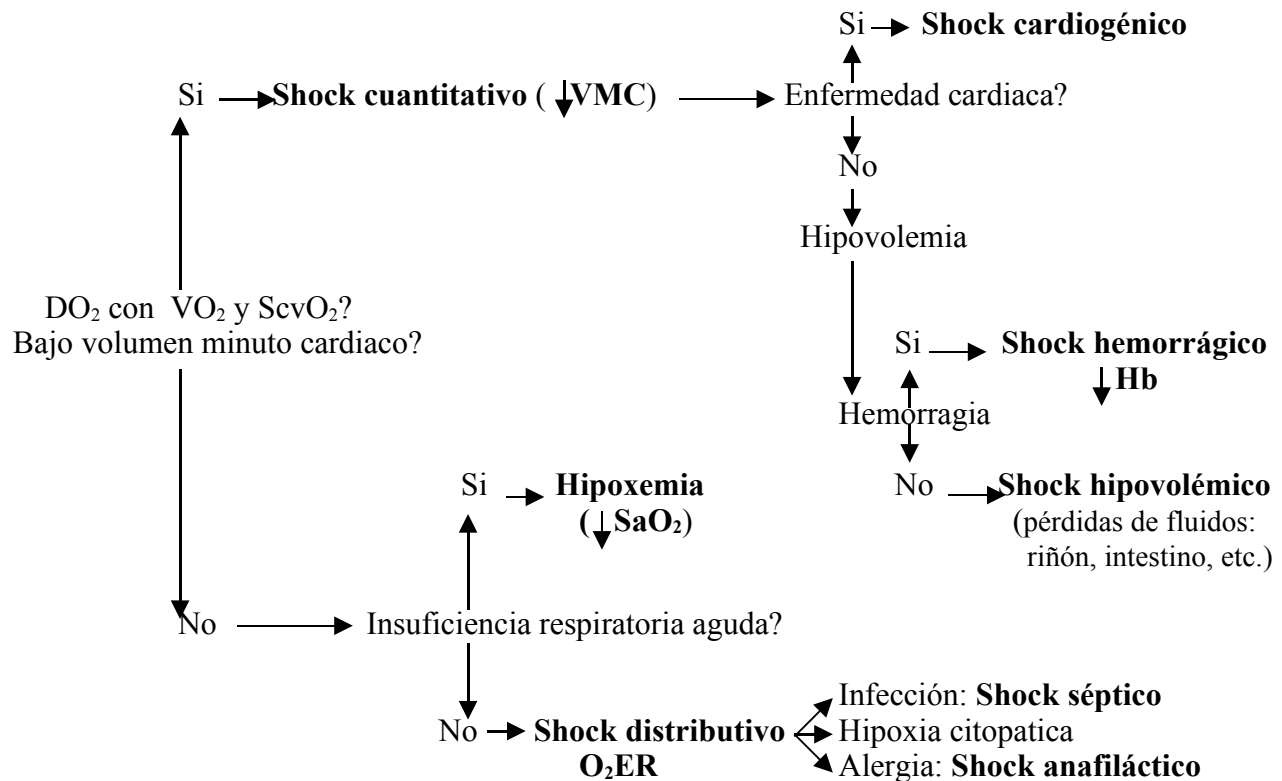


Fig. 2.- Interpretación de un estado de shock en su estadio inicial: DO<sub>2</sub>: aporte de oxígeno; VO<sub>2</sub>: consumo de oxígeno; ScvO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno en sangre venosa central; SaO<sub>2</sub>: saturación arterial de oxígeno; VMC: volumen minuto cardiaco; Hb: hemoglobina; O<sub>2</sub>ER: índice de extracción de oxígeno.

## TRATAMIENTO

El concepto más útil que ha surgido del trabajo en las Unidades de shock es la necesidad de implementar una sistemática para el manejo rutinario del paciente en shock, independientemente de su causa. Puesto que el tratamiento no puede ser demorado, y es esencial un adecuado diagnóstico, el equipo médico deberá llevar a cabo una secuencia ordenada de maniobras.

Weil y Shubin han empleado un método basado en una mnemotecnica de tres letras (VIP) que asegura una secuencia ordenada de maniobras diagnósticas y terapéuticas. VIP hace referencia a Ventilación, Infusión y Pumping (bombeo), en ese orden. A esto se puede agregar, en orden secuencial, FE, o sea, tratamiento farmacológico, que incluye drogas vasoactivas y otros agentes destinados a mejorar la perfusión, y tratamiento específico, el cual se refiere al empleo de antibióticos en el shock séptico, drenaje quirúrgico de focos sépticos, asistencia circulatoria en el shock cardiogénico, laparotomía exploradora para control del daño en el shock hipovolémico del traumatizado, etcétera.

## Ventilación

La adecuación de la ventilación en los pacientes en shock es fundamental para asegurar una correcta oxigenación tisular. Por tal razón, todos los pacientes en shock deben ser sometidos a un rápido examen clínico del aparato respiratorio, incluyendo una radiografía de tórax y un examen de gases en sangre, con el objeto de evidenciar cualquier grado de insuficiencia respiratoria y proceder a su corrección.

## Expansión del volumen intravascular

La infusión de fluidos es el tratamiento fundamental de la hipovolemia aguda. Todos los fluidos disponibles tienen la capacidad de aumentar el volumen plasmático cuando se administran por vía intravenosa. El objetivo del empleo de estas soluciones es promover una restauración pronta y adecuada de las presiones de lleno cardíacas a valores óptimos, sin comprometer la ventilación como consecuencia de la sobrecarga hídrica del pulmón. Independientemente del fluido utilizado para la resucitación, es imperativo utilizar objetivos terapéuticos fisiológicos (*end points*) para evaluar la respuesta inicial al tratamiento y para ajustar la terapéutica a fin de satisfacer las necesidades individuales de cada paciente.

La controversia existente sobre cuál es la solución apropiada para tratar el shock hemorrágico está basada en la distribución final de la misma luego de la administración, la cual, a su vez, depende de su composición.

*Soluciones cristaloides isotónicas.* La osmolalidad de una solución depende del número de partículas en solución. La osmolalidad funcional, o tonicidad, es definida por la capacidad de las partículas en solución de pasar a través de las membranas celulares. De acuerdo con ello, las soluciones isotónicas tales como la de cloruro de sodio al 0,9% y la de Ringer lactato se equilibran libremente entre el espacio intersticial e el intravascular, pero no promueven un intercambio con el medio intracelular. En función de ello, aproximadamente el 25% de la solución infundida permanece en el espacio intravascular.

Las soluciones cristaloides isotónicas son reconocidas universalmente como el fluido primario para la expansión aguda del volumen intravascular (Tabla 5). Cuando se utilizan variables fisiológicas correctas para controlar el volumen administrado, se logran efectos adecuados sin que se desarrolle edema pulmonar. Es habitual iniciar la resucitación de los pacientes traumatizados de acuerdo con las guías del Advanced Trauma Life Support (ATLS) del American College of Surgeons. Las guías actuales sugieren un régimen de resucitación con fluidos agresivo que comienza con un bolo de dos litros de cristaloides en adultos, preferiblemente de la solución de Ringer lactato. La solución de Ringer lactato difiere de la solución fisiológica en tres características mayores. Primero, contiene lactato, precursor de la formación de bicarbonato, sustancia buffer capaz de controlar la generación de ácidos; segundo, contiene calcio y otros electrolitos que pueden desempeñar un rol significativo en la preservación de la función del sistema de coagulación; y tercero, contiene niveles fisiológicos de cloro, a diferencia de la solución fisiológica, que contiene 154 mEq/l de cloruro, y puede causar acidosis metabólica hiperclorémica y deteriorar la función renal. La resucitación debe continuar con bolos repetidos de solución Ringer, sangre y una búsqueda sistemática y reparación de las fuentes quirúrgicas de sangrado.

Los cristaloides primeramente llenan el espacio intersticial; como consecuencia, el edema es un riesgo esperado de la resucitación de acuerdo con las guías del ATLS. Para expandir el volumen plasmático, el axioma clásico establece que se requieren tres veces más volumen de cristaloides que el volumen de sangre que se ha perdido. En la actualidad, esta relación es cuestionada, y es probable que la relación sea 7:1 y hasta 10:1, debido a la disminución de la presión osmocoloidal secundaria a la disminución de la concentración de proteínas séricas por la hemorragia, la pérdida capilar y el reemplazo con cristaloides.

El edema tisular se convierte en un aspecto importante, especialmente en pacientes con trauma encefalocraneano en los cuales la hipoosmolaridad puede agravar el edema cerebral y aumentar la mortalidad. La disminución por dilución de la presión osmocoloidal por los cristaloides también agrava el edema pulmonar, interfiriendo con el intercambio gaseoso. También causa edema endotelial y de los glóbulos rojos, deteriora la microcirculación y disminuye el área de superficie para el intercambio de oxígeno a nivel tisular. Tal disfunción circulatoria puede participar en la falla pluriparenquimatosa que sigue a los estados de shock. Si se administra solución salina normal, otro riesgo es la acidosis metabólica hiperclorémica.

Tabla 5.- Ventajas y desventajas de los cristaloides en la resucitación de la hipovolemia

<b>Ventajas</b>	<b>Desventajas</b>
Composición electrolítica balanceada	Escaso soporte del volumen plasmático
Capacidad <i>buffer</i> (lactato o acetato)	Requerimiento de grandes volúmenes
Fácil de administrar	Riesgo de hipotermia
Sin riesgo de reacciones adversas	Reducción de la presión coloidosmótica
Sin disturbios de la hemostasia	Riesgo de edema
Promueven diuresis	Riesgo de sobrehidratación
Bajo costo	Desarrollo/contribución a la falla pluriparenquimatosa?

Tabla 6.- Ventajas y desventajas de los coloides en la resucitación de la hipovolemia.

<b>Ventajas</b>	<b>Desventajas</b>
Adecuada persistencia intravascular	Riesgo de sobrecarga de fluidos
Prolongado soporte del volumen plasmático	Efectos adversos sobre la hemostasia
Moderado requerimiento de volumen	Acumulación tisular
Aumento del flujo microvascular	Efectos adversos sobre la función renal
Mantenimiento de la presión coloidosmótica	Riesgo de reacciones anafilácticas
Mínimo riesgo de edema tisular	Costosos
Moderación de la respuesta inflamatoria sistémica	

**Tabla 7.- Comparación de las soluciones coloidales**

	Albúmina 5%	Albúmina 25%	Dextran 40	Dextran 70	Hetastarch	Pentastarch	Haemacel
Peso molecular promedio (D)	70.000	70.000	40.000	70.000	450.000	260.000	35.000
Nivel de sodio (mEq/l)	130-160	130-160	154	154	154	154	145
Osmolalidad (mOsm/l)	300	1.500	308	308	310	326	308
Expansión de volumen (ml/1000 ml infundido)	500	1.700	500-1.000	500-700	500-700	600-800	500
Duración de la expansión de volumen	<24 hs.	<24 hs.	<6 hs.	<24 hs.	<36 hs.	<12 hs.	<4 hs.
Límite de dosis			<2 g/kg/día	20 ml/kg/día	20 ml/kg/día		
Incidencia alergia (%)	0,011	NA	0,007	0,069	0,085	NA	0,066

*Soluciones coloidales.* Las soluciones coloidales intravenosas (Tablas 6 y 7) tienen en común la presencia de grandes moléculas que son relativamente impermeables a través de las membranas celulares. Estas partículas oncóticamente activas producen una expansión de volumen efectiva con escasa pérdida hacia el espacio intersticial. En adición, la persistencia intravascular de estas moléculas aumenta su duración de acción. El efecto neto de la administración de coloides es una marcada reducción en el volumen necesario de infusión para expandir el espacio intravascular en comparación con las soluciones salinas isotónicas.

Una de las preparaciones coloidales más utilizadas es la de albúmina al 5%. Se prepara a partir del plasma que es tratado con calor para eliminar la posibilidad de transmisión de enfermedades infecciosas. La administración de albúmina al 5% se asocia con una expansión de aproximadamente la mitad del volumen infundido, con una duración de acción de 24 horas. Los efectos colaterales incluyen la ocurrencia de reacciones anafilácticas (0,05%) y la inhibición de la hemostasia. A pesar del origen biológico de la albúmina, su empleo en la práctica clínica como expansor de volumen ha sido recientemente cuestionado. Los cambios inducidos por el trauma en la permeabilidad capilar pueden aumentar el flujo transcápilar de albúmina y reducir la capacidad del producto para expandir el volumen plasmático. Al mismo tiempo, el contenido de albúmina extravascular aumenta y la albúmina atrapada en el intersticio puede incrementar el contenido de fluido extravascular. El bloqueo de la diuresis salina luego de la resucitación con albúmina puede ser un importante factor en los efectos desfavorables de la albúmina sobre la función cardiopulmonar. También se ha sugerido un efecto inotrópico negativo de la albúmina sobre la función cardíaca.

Un metaanálisis publicado por el Cochrane Injuries Group incluyendo 24 estudios que involucraron un total de 1.419 pacientes sugirió que la administración de albúmina resultaba en un aumento del 6% en el riesgo absoluto de muerte cuando se comparaba con la administración de soluciones cristaloides. Sin embargo, un metaanálisis subsiguiente que incluyó 55 ensayos involucrando un total de 3.504 pacientes que examinó los efectos de la resucitación con albúmina no demostró un aumento significativo en el riesgo de muerte. Los resultados conflictivos de estos metaanálisis determinaron que en Australia y New Zealand se realizara el *Saline versus Albumin Fluid Evaluation (SAFE) Study* en 16 UTI, incluyendo más de 6.800 pacientes, destinado a evaluar los efectos de la solución de albúmina al 4% en comparación con la solución salina normal en la resucitación con fluidos. En dicho estudio, no se pudo demostrar una diferencia en la incidencia de muerte por ninguna causa a los 28 días, entre ambas soluciones. En ausencia de un beneficio en la

sobrevida, el valor clínico de la infusión de albúmina continua siendo cuestionado. Vincent y col., considerando que la mortalidad es un *endpoint* poco sensible para estudios de este tipo, culminaron recientemente un metaanálisis de 71 estudios randomizados en pacientes críticos hospitalizados, en el cual comprobaron que la albúmina disminuye significativamente la *morbilidad* total, concluyendo que “se necesitan nuevos estudios para delinear el rol óptimo de la albúmina, si existe, en situaciones y poblaciones de pacientes específicos”. En un nuevo estudio del grupo SOAP, el mismo autor, evaluando un grupo de 3.147 pacientes de los cuales el 11,2% recibieron albúmina, comprobó que la administración de la misma se asoció con una disminución de la *sobrevida* en esta población de pacientes críticos.

Dentro de los coloides sintéticos, se reconocen las gelatinas, los dextrans y los almidones. Las gelatinas se preparan por hidrólisis del colágeno bovino. Las preparaciones disponibles son el Gelofusin® y el Haemaccel®. Las gelatinas actúan como expansores de volumen, pero tienen un breve periodo de permanencia dentro del espacio intravascular. A los 90 minutos de la administración, sólo el 20% del producto se retiene en el espacio intravascular.

Los dextrans son mejores expansores plasmáticos, pero su empleo se asocia con algunos problemas, que incluyen la alteración de las pruebas de coagulación, la dificultad en la realización de las pruebas de compatibilidad sanguínea y en algunas ocasiones reacciones alérgicas.

Los hidroxietilalmidones (HES) son derivados de la amilopeptina con efectos secundarios menores. En contraste con los dextrans que tienen una estructura molecular lineal, los HES tienen una estructura esférica. Variando su peso molecular, la sustitución molar y la relación C2:C6, se han diseñado una gran variedad de soluciones de HES, cada una con distintas propiedades. En los últimos años se han introducido dos nuevos coloides derivados de los almidones, el Voluven (Fresenius Kabi) y el Hextend. El Voluven es un almidón de 130 kDa en solución salina con un bajo grado de sustitución que intenta evitar el riesgo de las moléculas de alto peso molecular de reducir la coagulación y aumentar el sangrado. El Hextend, un almidón de 550 kDa en solución tipo Ringer, fue manufacturado tratando de evitar los inconvenientes de las soluciones salinas, en particular la acidosis hiperclorémica.

El efecto expansor de volumen está determinado principalmente por la concentración de la solución. Las soluciones al 6% tienen una capacidad de expansión de aproximadamente 100% o ligeramente inferior, mientras que las soluciones al 10% tienen una capacidad de expansión del 130% debido a que atraen agua desde el espacio intersticial al intravascular. La administración de estas soluciones se ha demostrado segura y efectiva en varias condiciones incluyendo la sepsis, quemaduras y luego de la cirugía cardíaca. Se retienen mejor en la circulación en los síndromes de pérdida capilar, y pueden reducir la *injur*ia de *reperfusión*. Recientemente se ha comprobado que algunas preparaciones de almidones podrían modular la concentración plasmática de moléculas de adhesión, reducir la interacción entre las células endoteliales y las células de la sangre y mejorar el fenómeno de *re-flow* a nivel microvascular. Los efectos colaterales asociados con el uso de coloides artificiales incluyen reacciones anafilácticas severas, prurito y deterioro de la función renal y de la hemostasia.

*Solución hipertónica.* En los últimos años ha surgido un gran interés por el empleo de soluciones hidroelectrolíticas hipertónicas. La ventaja teórica de su empleo se relaciona con el volumen de infusión total requerido para una adecuada resucitación. Cuanto mayor es la

concentración de sodio, menor es el volumen total necesario para lograr una adecuada resucitación, cuando se compara con las soluciones isotónicas. En adición a los efectos osmóticos, las soluciones hipertónicas ejercen un efecto inotrópico positivo en el miocardio y un efecto vasodilatador periférico directo. Su empleo se ha propuesto primariamente para la resucitación prehospitalaria, para el tratamiento de los quemados y de los traumatizados con traumatismo grave de cráneo. La principal desventaja de la infusión de solución salina hipertónica es el riesgo de hipernatremia. Los valores de sodio por encima de 160 mEq/l producen deshidratación cerebral severa y pueden ser fatales.

El mecanismo primario para el mantenimiento de un nivel de sodio sérico relativamente constante con la administración de infusiones hipertónicas involucra el movimiento de agua intracelular hacia el compartimento extracelular. La infusión de solución hipertónica se acompaña de una infusión endógena de agua libre hacia el espacio extracelular. Una solución conteniendo 300 mEq/l de sodio producirá una infusión endógena de 2:1 del volumen infundido, y una infusión de una solución conteniendo 1.200 mEq/l de sodio produce un volumen de infusión endógeno de 7:1. La seguridad de las soluciones hipertónicas depende de cuánta cantidad de volumen intracelular puede ser transferido hacia el compartimento extracelular sin riesgo de producir lesión celular o determinar una hipernatremia peligrosa. En la Tabla 8 se indican las ventajas y limitaciones de las soluciones hipertónicas.

En forma adicional, la solución hipertónica interfiere con la respuesta inmune. *In vitro*, produce un aumento de la proliferación de células T. *In vivo*, se ha constatado una disminución de la adherencia de los leucocitos a las células del endotelio capilar, una disminución de la respuesta inflamatoria a nivel pulmonar y una modificación favorable del equilibrio de citoquinas luego del shock hemorrágico. Todos estos efectos podrían asociarse con una mejoría en la supervivencia.

En un estudio reciente, Chiara y col., comprobaron que la infusión lenta y continua de una solución hipertónica-hiperoncótica de cloruro de sodio-dextrán para restaurar el volumen minuto cardíaco constituía el régimen de resucitación óptimo en un modelo experimental de hemorragia controlada. Con el mismo se logra: a) resucitación con menores volúmenes; b) menos efectos negativos sobre la circulación pulmonar; c) efectos hemodinámicos regionales y sistémicos más sostenidos sin aumentos intempestivos de la presión arterial; y d) un aumento aceptable en el sodio sérico, la osmolaridad y la oncocidad. Wade y col., por su parte, comprobaron un efecto beneficioso con el empleo de solución hipertónica-dextrán en pacientes con hipotensión por trauma penetrante, siendo aun más útil en el grupo de pacientes que requirieron intervención quirúrgica.

Tabla 8.- Ventajas y limitaciones de las soluciones hipertónicas

Ventajas	Limitaciones
Excelente efecto expansor de volumen	Hipernatremia e hiperosmolaridad
Mejoría de la función cardíaca	Deshidratación celular
Aumento del flujo sanguíneo al miocardio	Deshidratación cerebral
Aumento de la diuresis	Hipocalemia
Reducción de la ganancia de peso	Sobrecarga hídrica
Reducción de la presión intracraneana	Tromboflebitis
Reducción de la incidencia de íleo (?)	Agravamiento de la hemorragia incontrolable

*Comparación de las distintas soluciones.* Existen múltiples controversias respecto de cuál es la mejor solución para utilizar en la resucitación de los pacientes con shock hipovolémico. Los partidarios de las soluciones coloides se basan en las siguientes observaciones derivadas de los estudios de laboratorio:

1. La resucitación con coloides produce una corrección más rápida y efectiva de las deficiencias de volumen intravascular que siguen a la hemorragia aguda.
2. La resucitación con coloides previene la formación de edema pulmonar a través del mantenimiento de la presión coloido-osmótica intravascular.
3. La resucitación con cristaloides diluye el *pool* de proteínas plasmáticas, reduciendo la presión oncótica plasmática y facilitando el desarrollo de edema pulmonar.
4. El edema periférico que sigue a los grandes volúmenes de cristaloides infundidos puede dificultar la cicatrización de las heridas y el transporte de nutrientes.

Los que proponen la administración de cristaloides, por su parte, indican que:

1. La administración de cristaloides reemplaza más efectivamente el déficit de fluido intersticial que sigue al shock hemorrágico.
2. El rápido equilibrio fluido intravascular-extravascular que sigue a la resucitación con cristaloides reduce la incidencia de edema pulmonar debido a un aumento más lento de la presión capilar pulmonar.
3. La albúmina normalmente entra al intersticio pulmonar y retorna a la circulación a través del sistema linfático. La administración exógena de soluciones coloidales aumenta el *pool* de albúmina en el intersticio pulmonar, promoviendo la acumulación de líquido en el mismo.

Numerosos estudios clínicos destinados a comparar la eficacia y seguridad de estos regímenes de resucitación luego de la pérdida aguda de sangre no han demostrado una ventaja clara de la administración de coloides como para justificar su costo. A continuación se citan las conclusiones obtenidas a partir de los estudios clínicos (Gould y colaboradores 1993).

1. Las soluciones isotónicas son expansores plasmáticos efectivos. No existe una evidencia adecuada de que la resucitación con estos fluidos en el tratamiento del shock hemorrágico produzca un aumento del agua pulmonar intersticial.
2. Existe cierta evidencia de que la resucitación con albúmina puede resultar en la acumulación de la misma en el intersticio pulmonar. El significado clínico de esta observación no es claro.
3. El aumento en la presión microvascular pulmonar es el determinante más importante del movimiento transvascular de agua hacia el intersticio pulmonar. La implicancia clínica de esta observación es que la monitorización de la presión hidrostática pulmonar es crucial durante la resucitación.
4. La mayoría de los estudios clínicos sugieren que no existe una ventaja en la administración de soluciones coloides sobre las cristaloides en el tratamiento del shock hemorrágico. En el metaanálisis de Velanovich se sugiere que la administración de soluciones cristaloides se asocia con una disminución de la mortalidad en los pacientes traumatizados, y un aumento de la mortalidad cuando se utilizan soluciones coloides en pacientes no traumatizados.
5. Estudios preliminares con soluciones salinas hipertónicas sugieren que se puede obtener una resucitación efectiva utilizando volúmenes relativamente pequeños de fluidos. Se necesitan mayores estudios para verificar la seguridad y eficacia de esta terapéutica luego del shock hemorrágico.

Choi P. y colaboradores concluyeron en 1999 una revisión de la literatura que incluyó 17 estudios primarios de 814 pacientes, y a través de un metaanálisis comprobaron que no existían diferencias aparentes en la incidencia de edema pulmonar, mortalidad o tiempo de estadía entre la resucitación con soluciones cristaloides y coloides. La resucitación con cristaloides se asoció con una menor mortalidad en los pacientes traumatizados. Del estudio también surgió que una serie de limitaciones metodológicas impiden establecer recomendaciones clínicas basadas en la evidencia.

El estudio de Wilkes y Navickis (2001) es el más comprensivo y reciente de los metaanálisis realizados sobre el tema. El mismo se focaliza en el empleo de albúmina versus cristaloides en los pacientes críticamente enfermos. El objetivo principal es evaluar la hipótesis que la administración de albúmina no se asocia con un aumento de la mortalidad. Para este fin, se utiliza una metodología rigurosa de evaluación de los trabajos incluidos. De los 415 estudios evaluados, 55 cumplían los requerimientos de los autores, incluyendo 3.504 enfermos asignados en forma randomizada con 525 muertes, haciendo que este sea el análisis con mayor número de estudios y pacientes realizado hasta la fecha. La conclusión de los autores es que no existe evidencia que la albúmina afecte en forma significativa la mortalidad en todos los grupos y para los subgrupos específicos de pacientes quirúrgicos y traumatizados. Una mejor evaluación de los resultados, tal como se destaca en el editorial dedicado por Cook y Guyatt, es que existe una tendencia hacia una mayor mortalidad cuando se utiliza albúmina para resucitar enfermos quirúrgicos y traumatizados, tendencia que no alcanza significado estadístico.

*Aunque se continúa la búsqueda de la “mejor” solución para el reemplazo de volemia en el shock hipovolémico, no existen estudios definitivos que demuestren un aumento de la supervivencia o una reducción del riesgo de daño pulmonar agudo con una terapia específica. Se admite que el costo de las soluciones favorece el empleo de los almidones, dextranos y gelatinas en relación con la albúmina. Sin embargo, la terapéutica con soluciones cristaloides continúa siendo el método menos costoso de expansión del volumen plasmático. Indicaciones específicas para los productos coloides incluyen los estados de hipoproteinemia o malnutrición, los pacientes que requieren expansión plasmática y que no toleran grandes cantidades de líquidos, las cirugías ortopédica y reconstructiva que requieren la prevención de la formación de trombos, y la leucoferesis. La terapéutica con coloides parece estar indicada en situaciones clínicas seleccionadas, cuando el paciente requiere una rápida expansión plasmática y no tiene un daño endotelial significativo (Roberts y Bratton).*

### **Restauración de la capacidad de transporte de oxígeno**

Como y col. han descrito las características del empleo de sangre en un gran centro de trauma urbano que sirve como área de recepción del mayor sistema integrado de ambulancias de EE.UU. Relacionaron la base de datos del centro de trauma con la base de datos del banco de sangre para obtener una información adecuada sobre el uso de sangre. Un hallazgo importante fue que de 5.645 admisiones recibidas directamente desde la escena del accidente en un periodo de un año, menos del 9% recibieron productos de la sangre. Cuando se separó del total un grupo de pacientes ancianos que recibían warfarina y que fueron tratados solamente con plasma, sólo el 8% recibieron glóbulos rojos. De este grupo, alrededor de un tercio recibieron una “transfusión masiva“, recibiendo más de 10 unidades de glóbulos concentrados.

Este grupo de 147 pacientes transfundidos en forma masiva recibieron el 72% de todos los glóbulos rojos utilizados en el centro de trauma. Recibieron un promedio de 25 unidades de glóbulos concentrados, 24 unidades de plasma, y 16 unidades de plaquetas cada uno, con un rango de 11 a 128 unidades de glóbulos concentrados. El 95% de los pacientes de este grupo recibieron plasma y el 75% recibieron plaquetas. La mortalidad alcanzó al 38%.

La aproximación tradicional a la transfusión en los pacientes críticos es mantener una concentración de hemoglobina por encima de 10 g/dl mediante la transfusión de sangre homóloga. Algunas consideraciones actuales sobre la seguridad de los componentes de la sangre en relación con la transmisión de enfermedades, compatibilidad sanguínea e inmunogenicidad han llevado a la reevaluación de esta tradicional práctica transfusional.

Es obvio que luego de una hemorragia aguda masiva será necesaria la transfusión de glóbulos rojos para restaurar la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre. Sin embargo, estudios clínicos y de laboratorio han demostrado claramente que concentraciones de hemoglobina bastante por debajo de 10 g/dl pueden ser bien toleradas luego de la anemia aguda normovolémica. De acuerdo con ello, se aconseja que la terapia transfusional esté basada en las necesidades fisiológicas del paciente, determinadas por su demanda de oxígeno, más que por un valor arbitrario de hemoglobina.

El Canadian Critical Care Trials Group (Hebert y col.) realizó un estudio multicéntrico que incluyó 838 pacientes críticos, anémicos, euvolémicos y sin hemorragia en curso, para evaluar la

evolución cuando los niveles de hemoglobina utilizados para indicar transfusión eran de 7 y 9 g/dL, respectivamente. El protocolo de transfusión restrictiva permitió evitar la transfusión en un tercio de pacientes en el grupo, y una marcada reducción en el volumen de sangre transfundida sin aumentar la mortalidad. En efecto, la incidencia de complicaciones cardíacas, fallo orgánico y mortalidad fue menor con la estrategia de transfusión restringida en dos grupos de pacientes: aquellos menores de 55 años y aquellos menos graves. Un estudio multicéntrico llevado a cabo en Europa permitió llegar a conclusiones similares: los pacientes transfundidos presentaban una mayor mortalidad cuando se realizaban las comparaciones adecuadas.

En la actualidad se admite que la estabilidad hemodinámica del paciente, la  $PvO_2$  y el índice de extracción de oxígeno serían indicadores más apropiados de la necesidad de glóbulos rojos que la concentración de hemoglobina. Por su parte, el empleo de estos análisis podría llevar a una reducción en el número de transfusiones, contribuyendo a una reducción en la exposición a sangre homóloga.

La recomendación actual establecida por el National Institute of Health Consensus Conference on Perioperative Red Cell Transfusions refleja estos cambios de actitud respecto a la administración de glóbulos rojos:

1. Si la hemoglobina es mayor de 10 g/dl, la transfusión rara vez está indicada.
2. Si la hemoglobina es menor de 7 g/dl, la transfusión habitualmente está indicada, en especial cuando la pérdida es aguda.
3. Si la hemoglobina es mayor de 7 g/dl, pero menor de 10 g/dl, el estado clínico, la  $PvO_2$  y el índice de extracción de oxígeno serán útiles para establecer la necesidad de transfusión. En este sentido, se admite que en los pacientes con patología crítica y enfermedad cardíaca, una hemoglobina de más de 9,5 g/dl, puede mejorar la sobrevida y disminuir la morbilidad.

Una vez que se ha establecido la necesidad de administrar un transportador de oxígeno, existen una serie de alternativas a utilizar. El método más común empleado para aumentar la masa de glóbulos rojos es la administración de sangre homóloga. En este sentido, es altamente recomendable la administración de células rojas separadas de los otros componentes de la sangre, ya sea como preparados de sangre fresca, de glóbulos rojos lavados o de glóbulos rojos de banco, considerando que el tiempo límite de almacenamiento de éstos es de 21 a 28 días. La transfusión de concentrados de glóbulos rojos en una persona que no está sangrando activamente puede aumentar la concentración de hemoglobina en 1 g/dl (o 3% del hematocrito) por unidad transfundida. Es imposible estimar el efecto de la transfusión de sangre en el volumen o la concentración de hemoglobina en individuos con sangrado activo.

Muchos pacientes traumatizados con riesgo de desarrollar falla pluriparenquimatosa requieren el aporte de sangre para satisfacer sus demandas de oxígeno. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que la transfusión luego del insulto traumático aumenta significativamente la citotoxicidad de los polimorfonucleares, sugiriendo que la transfusión de sangre almacenada puede no ser una estrategia resucitativa óptima luego del trauma. El dilema clínico puede ser solucionado por algunas modificaciones de la práctica corriente de transfusión. Se

han realizado investigaciones destinadas a remover los agentes inflamatorios contenidos en la fracción del plasma de los concentrados globulares. Un método es filtrar los leucocitos y las plaquetas en el momento inicial de la obtención de la sangre, puesto que estas células se consideran responsables de la generación de los mediadores inflamatorios. Un segundo método es lavar los glóbulos rojos justo antes de la administración a fin de remover en forma directa los elementos inflamatorios. Otra posibilidad es el empleo de sustitutos de la sangre que actúen como transportadores de oxígeno.

En los últimos años han aumentado los esfuerzos destinados a desarrollar un sustituto seguro y efectivo de la sangre. El objetivo es obtener un producto que pueda transportar el oxígeno y el dióxido de carbono en forma adecuada como para reemplazar a las células rojas en presencia de una carencia aguda de las mismas.

El desarrollo de los sustitutos de los glóbulos rojos, conocidos como transportadores de oxígeno basados en la hemoglobina (HBOCs) ha progresado al punto de que en la actualidad se encuentran en realización grandes ensayos clínicos en Europa y en EE.UU. Cuatro productos de este tipo se encuentran en ensayos en fase II y III, en pacientes quirúrgicos y traumatizados (Tabla 9).

Tabla 9. Transportadores de oxígeno basados en la hemoglobina (HBOCs) en ensayos clínicos.

<b>Producto</b>	<b>Fuente de origen</b>	<b>Desarrollo</b>	<b>Ensayo clínico</b>	<b>Toxicidad</b>
DCLHb (HemAssist)	Sangre humana vencida (Diaspirin)	Baxter Healthcare	Trauma Cirugía electiva	Vasoconstricción Toxicidad digestiva
RHb 1.1 (Optro)	Ingeniería de recombinación ( <i>E. coli</i> )	Somatogen	Cirugía cardíaca	Vasoconstricción Toxicidad digestiva
HBOC-201 (Hemopure)	Hemoglobina bovina polimérica	Biopure	Cirugía electiva Crisis hemolítica	Vasoconstricción
Poly-SFH-P (PolyHeme)	Sangre humana vencida	Northfiel Lab.	Trauma Cirugía general	Ninguna

Estudios preclínicos han demostrado que los HBOCs son tan efectivos como la sangre y más efectivos que las soluciones coloidales y cristaloides para la resucitación del shock hemorrágico y séptico. En la fase inicial de los ensayos clínicos, estas soluciones han sido bien toleradas, con efectos colaterales menores. La terapéutica con hemoglobina podría proveer una importante nueva opción para el tratamiento y prevención de la isquemia resultante de la hipoperfusión.

Los perfluorocarbonos son hidrocarburos sintéticos inertes, en los cuales la totalidad o una parte de los átomos de hidrógeno se han reemplazado por flúor o bromo. Tienen una alta capacidad de disolución y de liberación de oxígeno y de CO<sub>2</sub>.

Las características de transporte del oxígeno de las emulsiones de perfluorocarbonos son diferentes de las de la sangre. La sangre presenta una curva de disociación del oxígeno desde la hemoglobina de forma sigmoidea. En contraste, los perfluorocarbonos se caracterizan por presentar una relación lineal entre la presión parcial de oxígeno y el contenido de oxígeno. La elevación de la

presión parcial de oxígeno es beneficiosa para maximizar la capacidad de transporte de las emulsiones de perfluorocarbonos, por lo que es recomendable ventilar con mezclas de oxígeno al 100% a los pacientes a los cuales se les administran estas sustancias.

Debido a su pequeño tamaño ( $<0,2 \mu\text{m}$  de diámetro), las partículas de emulsiones de perfluorocarbonos fluyen fundamentalmente en las láminas periféricas de plasma en los grandes vasos. En la microcirculación, estas partículas perfunden aun a los capilares más finos, donde no pueden pasar las células rojas. Es precisamente en estas áreas donde los perfluorocarbonos ejercen sus mayores efectos, debido a que aumentan la liberación de oxígeno en áreas donde no tienen accesos los glóbulos rojos.

En un estudio randomizado, prospectivo, multicéntrico, llevado a cabo por Sloan y colaboradores, se evaluó el producto diaspirin en pacientes con shock traumático hemorrágico. A los 28 días, el 46% de los pacientes infundidos con diaspirin habían muerto, en comparación con 17% de los pacientes infundidos con solución salina. Este estudio disminuyó considerablemente el interés de los investigadores en este producto. Los HBOCs actualmente en estudios de fase III son el Hemopure® y el PolyHeme®, que son derivados polimerizados de la hemoglobina.

En la actualidad se encuentran en estudio dos nuevas generaciones de perfluorocromos, el Oxyfluor® y el Oxygent®. Las aplicaciones potenciales de estos productos son el tratamiento del shock hemorrágico y la hemodilución perioperatoria. Los perfluorocromos no deben ser considerados como sustitutos de la sangre en casos de anemia aguda, sino como un medio de oxigenación tisular en situaciones de hemodilución, permitiendo retardar la transfusión de sangre. Estos productos se encuentran en estudio en fase II en situaciones de hemorragia aguda en cirugía y en técnicas de hemodilución perioperatoria, en conjunción con la autotransfusión. Se incluyen como probables indicaciones futuras para las soluciones de perfluorocarbonos la prevención y tratamiento de la isquemia cerebral, los efectos cerebrales adversos relacionados con el bypass cardiopulmonar, la isquemia medular, la isquemia de miocardio, la isquemia de los miembros, la cirugía de emergencia y la enfermedad por decompresión.

Se ha discutido la utilidad del mantenimiento de los esfuerzos de resucitación mediante la transfusión masiva en pacientes con síndrome de exsanguinación. La conclusión es que, aunque la mortalidad en los pacientes con lesiones severas que requieren cirugía y transfusión masiva de sangre puede ser elevada, no está justificada bajo ningún concepto la discontinuación del aporte masivo de sangre en un intento de lograr la estabilización final.

### **Corrección de los defectos hemostáticos**

En la mayoría de los pacientes con shock hipovolémico, el tratamiento con soluciones cristaloides seguido por transfusión de glóbulos rojos, si es necesario, permite una adecuada resucitación. En el caso de transfusión masiva, definida como un reemplazo de volumen mayor del volumen de sangre del recipiente, se pueden producir trastornos de coagulación. Este defecto hemostático se caracteriza por sangrado a nivel de las heridas operatorias, membranas mucosas y sitios de punción venosa. La probabilidad de desarrollo de un defecto hemostático se relaciona con el volumen de sangre y fluidos infundidos.

Las unidades de glóbulos rojos concentrados no contienen plaquetas funcionales y sólo 35 ml de plasma, por lo que la mayor parte de los factores de coagulación están ausentes. En el momento en que se administren 10 unidades de glóbulos concentrados, al menos el 70% del volumen plasmático original se habrá perdido y sólo se habrá reemplazado un 10%. En este momento, se observa una prolongación del tiempo de protrombina y del aPTT. Las plaquetas se pierden en forma relativamente más lenta que las proteínas plasmáticas debido a que un tercio de las mismas están secuestradas en el bazo y una fracción adicional están adheridas a las paredes vasculares. Como resultado, el recuento plaquetario rara vez es menor de  $100.000/\mu\text{L}$  en el momento en que se han infundido 10 o más unidades de glóbulos concentrados. El problema mayor de la coagulopatía en el paciente traumatizado aparece en aquellos raros pacientes que deben ser transfundidos en forma masiva.

Las investigaciones en los pacientes sometidos a transfusión masiva muestran los siguientes cambios en el perfil de coagulación: 1) disminución del número de plaquetas; 2) prolongación del tiempo de sangría; 3) prolongación del tiempo de protrombina y del tiempo parcial de tromboplastina; 4) disminución de los valores de fibrinógeno.

El tratamiento de la coagulopatía durante el trauma debe ser rápidamente iniciado y agresivamente continuado durante todas las etapas de resucitación. La cirugía de control del daño requiere el reconocimiento y tratamiento de la coagulopatía aun antes de disponer de exámenes de laboratorio.

El tratamiento de la coagulopatía involucra el reemplazo del déficit de factores con plasma fresco congelado, y de plaquetas. El paciente *in extremis* que sangra requiere un reemplazo agresivo de plaquetas para mantener un recuento mayor de  $100.000/\text{mm}^3$  y una suplementación de plasma fresco congelado para mantener el tiempo de protrombina próximo a 16 segundos. Frykberg y colaboradores utilizan un protocolo de reemplazo en pacientes con sangrado activo que se encuentran *in extremis*. El mismo consiste en una combinación de cinco unidades de glóbulos rojos concentrados, una unidad de plasma fresco congelado, y cinco unidades de plaquetas. Se puede suplementar con 10 unidades de crioprecipitados si el nivel de fibrinógeno es menor de 100 mg/dl. Luego de la administración de dos unidades como las precedentes, se debe enviar sangre a laboratorio para investigación de tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina, dosaje de fibrinógeno y recuento de plaquetas. La agresiva administración de estos productos permite al cirujano corregir cualquier causa mecánica de sangrado. Aunque la terapéutica de reemplazo precipitada es importante, no cura un sangrado quirúrgico no reconocido, ni tampoco es efectiva en pacientes con hipotermia persistente.

Las plaquetas se colectan como unidades derivadas de las unidades de sangre o como unidades provistas por aferesis. Una unidad de plaquetas derivada de una unidad de sangre contiene al menos  $5,5 \times 10^{10}$  plaquetas. La administración de una unidad de este tipo produce un aumento del recuento plaquetario de al menos  $10.000/\mu\text{L}$ . Una unidad de plaquetas de aferesis, por su parte, contiene al menos  $3,0 \times 10^{11}$  plaquetas, lo que equivale al menos a cinco unidades de plaquetas obtenidas de una unidad de sangre.

La elección de los productos del plasma para transfusión depende de las circunstancias clínicas. Como regla general, la hemostasia puede ser lograda cuando la actividad de los factores de

coagulación es de al menos el 25 al 30% de lo normal, asumiendo la ausencia de inhibidores, incluyendo heparina, y la presencia de un adecuado nivel de fibrinógeno (>100 mg/dl).

Una unidad de plasma fresco congelado (PFC) contiene el 80% del plasma de una unidad de sangre entera. En forma habitual, una unidad de PFC tiene un volumen de alrededor de 250 ml, conteniendo 80% de plasma y 20% de citrato y una solución de azúcar, y puede proveer 500 mg de fibrinógeno y 200 U de todos los otros factores de coagulación. Cinco unidades de PFC contendrán alrededor de un litro de plasma, suficiente para reemplazar al menos el 25% del volumen de plasma total, y por lo tanto el 25% de los factores de coagulación en un paciente de 70 kg. Presumiendo que el paciente tolera el aporte de volumen, el PFC es el producto más comúnmente utilizado para corregir la deficiencia de factores de coagulación, en particular las coagulopatías que son atribuibles a deficiencia de múltiples factores, tales como la enfermedad hepática terminal, la coagulopatía de consumo, la anticoagulación con warfarina o la transfusión masiva. Las indicaciones para la transfusión de PFC incluye pacientes con deficiencia de factor XI; pacientes que sangran activamente o presentan trastornos hemostáticos y un INR mayor de 2,0; pacientes que han recibido transfusiones masivas; y pacientes con CID. La transfusión de PFC no es apropiada para tratar la hipovolemia o para corregir el INR en ausencia de sangrado activo o trastorno hemostático.

El concentrado de complejo protrombínico (Protromplex®) es un producto del plasma que contiene principalmente factor IX y una pequeña cantidad de factores II, VII, y X. Históricamente, este producto fue utilizado para el reemplazo de factor IX en pacientes con hemofilia B, pero en la actualidad esta práctica ha sido suplantada por el empleo de factor IX recombinante. El Protromplex se utiliza principalmente en pacientes con insuficiencia hepática aguda y trastornos severos de la hemostasia.

Los crioprecipitados son ricos en factor von Willebrand (vWF), factor VIII, factor XIII, y fibrinógeno; contienen alrededor de 200 mg de fibrinógeno y 100 unidades de factor VIII por cada 10 a 15 ml. Como consecuencia, el reemplazo de estos factores requiere volúmenes menores de crioprecipitado que cuando se utiliza PFC; 10 bolsas de crioprecipitado, obtenidas de 10 unidades de plasma, contienen alrededor de 2 gm de fibrinógeno y aumentan el nivel de fibrinógeno en alrededor de 70 mg/dl en un paciente de 70 kg. Los crioprecipitados se utilizan para tratar deficiencias congénitas o adquiridas de fibrinógeno y factor XIII, sin embargo, debido al riesgo de transmisión viral, no se utilizan en la actualidad para tratar la hemofilia A.

Los concentrados de factores, producidos por tecnología recombinante o concentrados a partir de cientos de donantes, contienen grandes cantidades de factores específicos de coagulación en pequeños volúmenes. De estos productos, el más estudiado es el factor VII recombinante (NovoSeven®). El rFVIIa fue desarrollado para el tratamiento de los pacientes que presentan hemofilia A y B en presencia de inhibidores de los factores VIII y IX, respectivamente, y para tratar pacientes que tienen una deficiencia severa de vWF por enfermedad de von Willebrand tipo 3 que han desarrollado anticuerpos al vWF.

Se han descrito usos adicionales del rFVIIa incluyendo el tratamiento de la deficiencia congénita o adquirida del factor VII, deficiencia congénita del factor XI o factor V, coagulopatía de la disfunción hepática severa, cambios hemostáticos subsecuentes a la cirugía mayor y trauma, reversión de la anticoagulación excesiva inducida por la warfarina, ciertos desordenes congénitos de la función plaquetaria (tromboastenias de Glanzmann y Bernard-Soulier, síndrome de Hermansky-

Pudlak) y sangrado por trombocitopenia que es debido a anticuerpos antiplaquetarios que impiden los efectos de la transfusión de plaquetas. En todos los casos, el rFVIIa parece aumentar la generación de trombina en la superficie plaquetaria, actuando en forma independiente de su cofactor usual, el factor tisular. Un mecanismo dependiente de plaquetas explica porque el rFVIIa no produce una activación sistémica de la coagulación, debido a que las plaquetas activadas sobre las que se activa el factor VII actúan localizadas en el lugar de injuria tisular.

La dosis mínima efectiva de rFVIIa para el tratamiento de estos desordenes hemorrágicos es incierta; las dosis de rFVIIa varían entre 3 y 320  $\mu\text{g}/\text{kg}$  en distintos estudios y dependen del desorden hemorrágico específico. Aunque una dosis única de rFVIIa tan baja como 15 a 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  permite lograr una adecuada hemostasia en pacientes con excesivo efecto anticoagulante por warfarina, los pacientes con hemofilia requieren dosis en el rango de 90 a 120  $\mu\text{g}/\text{kg}$  para lograr una adecuada hemostasia.

### **Resucitación inmediata versus resucitación demorada**

Recientemente se ha puesto en duda la eficacia de la técnica propuesta de reemplazo de volemia en pacientes con shock hemorrágico que continúan con sangrado activo. En la última década, varios estudios en animales han demostrado que la administración de fluidos intravenosos antes de controlar la hemorragia aumenta la mortalidad, especialmente si se eleva la presión arterial. Se admite que los mecanismos potenciales para este peor pronóstico pueden ser múltiples. Se ha citado como causal la aceleración de la hemorragia en curso como resultado de la elevación de la presión arterial, la probable disolución hidráulica de los coágulos blandos en formación, y la dilución de los factores de coagulación como consecuencia de la administración de grandes volúmenes de fluidos intravenosos así como por la aceleración de la hemorragia.

Un ensayo clínico realizado por Bickell y colaboradores en Houston, comparó en individuos con graves traumatismos penetrantes toracoabdominales, la práctica de la administración de fluidos previo al tratamiento quirúrgico, contra la no administración de fluidos hasta lograr el control quirúrgico de la hemorragia. Se evaluaron en forma comparativa mortalidad, complicaciones y disfunción orgánica. El grupo en el cual la resucitación con fluidos fue retardada demostró una mejor sobrevida (70% vs. 62%), y una tendencia hacia una mejor función orgánica. Existen una serie de problemas metodológicos en relación con el estudio citado; sin embargo, es claro que el control de la hemorragia, más que la resucitación con fluidos, debe ser el objetivo principal en el sujeto con hemorragia. La administración de fluidos en presencia de una hemorragia activa persistente probablemente no constituye una adecuada resucitación.

En la actualidad se evalúa un nuevo paradigma basado en que la resucitación con fluidos probablemente deba ser limitada hasta lograr la hemostasia quirúrgica. En otras palabras, si existe un sitio anatómico de sangrado presunto, tal como un gran vaso dentro de la cavidad torácica o abdominal, la resucitación con fluidos debe ser retardada, o al menos limitada, hasta la cirugía. Aunque se debe administrar una infusión de fluidos rápida tan pronto como el sangrado haya sido controlado, la resucitación agresiva con fluidos en el departamento de emergencia puede ser perjudicial en estos pacientes. Tal esquema debe balancear los imperativos aparentemente contradictorios de mantener la perfusión tisular por un lado y evitar la persistencia o el aumento del sangrado por el otro.

Es importante establecer que los datos precedentes no pueden ser extrapolados a todas las situaciones de shock hemorrágico o traumático, en particular aquellas en que existen traumatismos cerrados que no son plausibles de cirugía, o cuando existe un trauma de cráneo asociado. En efecto, no existe controversia respecto del concepto de que todo paciente con traumatismo de cráneo debe ser agresivamente tratado para evitar la hipotensión arterial, ya que la evolución neurológica se agrava considerablemente en presencia de hipotensión o hipoxemia. Estos pacientes deben ser rápida y agresivamente resucitados a la normotensión para prevenir la injuria cerebral secundaria.

En conclusión, las discusiones futuras sobre la investigación y en última instancia el manejo de los pacientes con shock traumático deben incluir la discriminación del mecanismo de injuria (trauma cerrado, lesión penetrante o injuria térmica), el compromiso anatómico (tronco, extremidades o trauma encefalocraneano), y el estadio de la condición (hemodinámicamente estable o inestable o estado moribundo). En particular, el controvertido aspecto del cuidado prehospitalario de los pacientes traumatizados con hemorragia interna potencial, con o sin trauma encefalocraneano, deberá ser examinado con más énfasis.

### **Empleo de drogas vasoactivas**

Si el síndrome de hipoperfusión persiste a pesar de que las presiones de lleno ventriculares se encuentran en niveles adecuados, el foco de atención terapéutica deberá dirigirse a modificar favorablemente la contractilidad miocárdica y la resistencia vascular periférica. Los agentes vasoactivos son utilizados habitualmente en los pacientes críticos para restaurar una perfusión tisular mínima en presencia de hipotensión severa, o para incrementar el transporte de oxígeno a los tejidos mediante la mejoría de la función miocárdica. Los agentes vasoactivos más comúnmente utilizados estimulan los receptores adrenérgicos para regular el tono vascular y para estimular la contractilidad miocárdica.

Las catecolaminas exógenas se unen a receptores postsinápticos y de tal forma afectan la función miocárdica y el tono vascular. Los receptores postsinápticos  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  se encuentran en la vasculatura y median la vasoconstricción. Los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  también se encuentran en el miocardio, donde aumentan la contractilidad sin afectar la frecuencia cardíaca. Los receptores adrenérgicos postsinápticos  $\beta$  se localizan en el miocardio, donde estimulan el aumento de la frecuencia y de la fuerza de contracción cardíaca, un efecto mediado por el cAMP. Los receptores postsinápticos  $\beta$  adrenérgicos en la vasculatura median la vasodilatación. Los receptores periféricos dopaminérgicos 1 median la vasodilatación renal, coronaria y mesentérica. La estimulación de los receptores dopaminérgicos 2 inhibe la liberación de norepinefrina de las terminales nerviosas simpáticas, resultando en vasodilatación pasiva.

Los agentes vasoactivos pueden ser subdivididos en aquellos con efecto predominantemente vasopresor y aquellos con efecto predominantemente inotrópico. Los efectos de los varios agentes vasopresores e inotrópicos en empleo clínico son dependientes de los receptores sobre los que actúan. Muchos agentes influyen varios tipos de receptores y sus efectos son dosis dependiente. También deben ser considerados los efectos sobre los flujos sanguíneos regionales, la captación y liberación de oxígeno, y el pHi, para definir qué agente tendrá el efecto más adecuado y la menor cantidad de efectos negativos en un paciente en particular.

### **Expansión de volumen versus sustancias vasoactivas**

La restauración de un volumen intravascular adecuado es fundamental para la resucitación de los pacientes con shock hipovolémico. La precarga óptima difiere entre los pacientes, y está determinada, en parte, por la función ventricular. Se ha demostrado que los pacientes con baja fracción de eyección ventricular derecha, que es una medida de la función ventricular, requieren valores mayores de precarga para alcanzar el mejor índice cardíaco. Aunque el volumen minuto cardíaco puede ser aumentado de esta manera, algunos autores sostienen que esta precarga elevada puede producir aumento del agua pulmonar y alteración de la función pulmonar en pacientes con un disturbio de la permeabilidad capilar, tal el caso de los traumatizados o portadores de shock prolongado. Una metodología alternativa para mejorar la performance cardíaca es utilizar drogas con efectos inotrópicos, lo cual evitaría el aumento de la precarga y sus potenciales consecuencias pulmonares. Los inotrópicos, sin embargo, pueden alterar la perfusión en lechos vasculares regionales tales como el intestino y el riñón.

El debate sobre cómo lograr la mejor perfusión sistémica, mediante una resucitación óptima sin comprometer la función pulmonar no se ha resuelto. Cada método de resucitación tiene sus defensores, pero no existen trabajos comparando las distintas metodologías, excepto el reciente de Miller, Meredith y colaboradores. En el mismo, se compararon pacientes con trauma grave resucitados con altos niveles de precarga con pacientes tratados con inotrópicos, constatándose una mejor evolución en aquellos que eran sometidos a altas precargas, sin que ello afectara la función pulmonar. Se necesitan nuevos estudios en este campo para definir la conducta final recomendable.

### **Control local de la hemorragia**

Se han desarrollado varios apósitos para el control local de la hemorragia. El Chitosan (HemCon) es un derivado biodegradable de la quitina que se obtiene de la concha de los calamares. El mecanismo hemostático primario es por interacción electrostática con los elementos de la sangre. Su empleo en animales ha producido una reducción significativa de la pérdida de sangre y un aumento en la sobrevida en comparación con la terapéutica estándar de taponamiento con gasas. La cobertura MRDH consiste en un compuesto de poly-N-acetil glucosamina, que es un derivado de microalgas marinas que se obtienen en una forma ultrapura. Su mecanismo de acción es desconocido. Su empleo experimental se ha asociado con la detención de la hemorragia intraabdominal en pacientes con la triada de hipotermia, acidosis y coagulopatía. El Quik Clot es un zeolite granular que absorbe agua, produciendo una reacción exotérmica que promueve la formación de un coágulo. La generación de calor está relacionada con la relación entre QuikClot y la sangre y es inversamente proporcional al hematocrito. Su empleo en animales se ha asociado con detención inmediata de la hemorragia.

### **Los puntos finales de la resucitación (*end points*)**

Tradicionalmente, cuando la presión arterial, la frecuencia cardíaca y el volumen urinario se utilizaban para definir el estado de shock, se admitía que la resucitación era adecuada cuando estos valores se normalizaban. Estos puntos finales eran útiles cuando se hablaba de shock descompensado, en el cual la presencia de hipotensión arterial, taquicardia extrema y oliguria definían el cuadro. En la actualidad, hay al menos dos problemas con el empleo de estos puntos finales. Primero, la mayoría de los pacientes traumatizados o con hemorragia no se encuentran en

shock descompensado, sino en un estado compensado. Segundo, existe evidencia reciente para admitir que hasta el 85% de los pacientes con trauma severo se encuentran en un estado de shock compensado luego de que los signos clínicos de shock descompensado han sido corregidos. La evidencia surge de la definición operativa del shock: existe un shock compensado cuando persisten manifestaciones de inadecuada perfusión tisular a pesar de la normalización de la presión arterial, la frecuencia cardíaca y el volumen minuto urinario.

Si el médico detiene la resucitación luego de alcanzar la normalización de los puntos finales tradicionales, la mayoría de los pacientes traumatizados persistirán en un estado de shock compensado, estando presente una perfusión inadecuada que en última instancia se traducirá en morbilidad y mortalidad. El hecho definitorio del shock compensado es la mala distribución del flujo sanguíneo y la oxigenación tisular. La disponibilidad de oxígeno a algunos órganos, en especial los del territorio esplácnico, se encuentra reducida en forma desproporcionada por la redistribución del volumen minuto cardíaco a otros órganos, tales como el corazón y el cerebro. Esta reducción es en parte debida a los efectos selectivos de vasoconstrictores sistémicos sobre el lecho esplácnico, y también a la alta demanda de oxígeno del corazón y el cerebro. A partir de los conceptos precedentes, se ha hecho necesario establecer nuevos puntos finales para la resucitación de los pacientes en shock.

*Variables de transporte de oxígeno supranormales.* Un aspecto de la definición del shock es el desarrollo de una deuda de oxígeno. Conceptualmente, la deuda de oxígeno debe considerarse como la cantidad de oxígeno que las células necesitan para cubrir la diferencia entre disponibilidad y demanda generada durante el período de shock.

La corrección de la deuda de oxígeno ha sido propuesta como un punto final de la resucitación, y el logro de variables supranormales de transporte de oxígeno se ha considerado como un medio para lograr este fin. Shoemaker y su grupo son los principales proponentes de esta metodología. La práctica consiste en aumentar los valores de transporte de oxígeno a valores supernormales como para reparar la deuda de oxígeno. Los objetivos preseleccionados son un índice cardíaco de más de 4,5 l/min./m<sup>2</sup>, una disponibilidad de oxígeno mayor de 600 ml/min./m<sup>2</sup>, y un consumo de oxígeno mayor de 170 ml/min./m<sup>2</sup>.

Aunque la mayoría está de acuerdo con el concepto de deuda de oxígeno y la necesidad de su reparación, existe una gran controversia sobre la aplicabilidad de los números predeterminados citados como punto final de la resucitación de los pacientes críticos. Heyland y colaboradores revisaron todos los trabajos publicados sobre el tema desde 1980 hasta 1994, y luego de realizar un metaanálisis de los siete estudios metodológicamente más correctos, concluyeron que “existe una evidencia insuficiente como para proponer recomendaciones clínicas favorables en este momento, y no existe evidencia para soportar el uso rutinario de una estrategia destinada a maximizar la disponibilidad de oxígeno en un grupo de pacientes no seleccionados”. Trabajos más recientes de Gattinoni y colaboradores, Durham y colaboradores y otros, sostienen el mismo concepto, es decir que no se puede recomendar el empleo de variables de transporte de oxígeno supernormales como puntos finales de la resucitación.

Una variable que se ha comenzado a analizar en los últimos años es la influencia del tiempo de logro de los objetivos precitados sobre la evolución final. El concepto dominante es que si los objetivos precedentemente fijados se logran en las primeras horas que siguen al inicio del

shock, la evolución será favorable, pero si estos objetivos no se logran en el tiempo inicial, ya sea por una aplicación inadecuada de la terapéutica o por una falta de respuesta del huésped, el persistir en su logro no tendrá influencia sobre la sobrevida o incluso puede ser perjudicial. En este sentido, un metaanálisis reciente (Kern J., Shoemaker W.), incluyendo estudios publicados hasta el año 2002, consideró los resultados de acuerdo al momento de la intervención. Cuando se analiza desde esta perspectiva, los autores concluyen que la optimización precoz de la  $DO_2$  en los pacientes críticos confiere un sustancial beneficio en términos de sobrevida. Por el contrario, la terapéutica destinada a aumentar la  $DO_2$  luego del inicio de los fallos orgánicos es inefectiva debido a que ninguna cantidad de oxígeno extra podrá restaurar la deuda irreversible de oxígeno, el fracaso de órganos o la muerte celular. En el estadio tardío de la enfermedad crítica, luego de la instalación de la falla orgánica, la terapéutica agresiva destinada a obtener valores supranormales de  $DO_2$  es fútil.

*Parámetros hemodinámicos.* Admitiendo que la resucitación con fluidos es el tratamiento primario de los pacientes con shock hemorrágico, es obvio que se necesitan indicadores de la obtención de un adecuado volumen intravascular, para reconocer la presencia de una precarga óptima. La presión venosa central y la presión capilar pulmonar son útiles, pero presentan limitaciones en los pacientes críticos, debido a los cambios que se producen en la compliance ventricular (edema, isquemia o contusión) y en la presión intratorácica (ventilación mecánica). Algunos grupos han explorado el empleo de nuevos parámetros que se pueden obtener o calcular utilizando un catéter especial de arteria pulmonar.

En la etapa de una compliance ventricular variable y de cambios en la presión intratorácica, la medida del índice del volumen de fin de diástole ventricular derecho (RVEDVI) puede ser más adecuada para reflejar la carga ventricular izquierda que la presión venosa central o la presión capilar pulmonar. Este valor puede ser determinado utilizando un catéter especial que mida la fracción de eyección ventricular derecha. Si bien los datos precedentes pueden ser predictivos de una chance aumentada de sobrevida, aun no ha sido determinada su utilidad para mejorar la sobrevida.

*Lactato.* El lactato es producido a partir del piruvato por la enzima lactato dehidrogenasa, que está presente en todas las células, en una reacción reversible. Se ha comprobado que el lactato sérico es una medida indirecta importante de la deuda de oxígeno, del imbalance entre la disponibilidad de oxígeno a los tejidos y la demanda de los mismos, lo cual constituye la definición básica del shock; y por tanto es una aproximación a la magnitud de la hipoperfusión y a la severidad del shock. Una serie de trabajos de Durham y colaboradores, Vincent y colaboradores, y Manikis y colaboradores, han comprobado que los niveles séricos de lactato, y en particular, el tiempo que el mismo tarda en retornar a lo normal, parecen ser índices adecuados del punto final de la resucitación. En dos estudios prospectivos controlados, la normalización del lactato representó un *end point* superior a la presión arterial media y al volumen urinario para predecir la mortalidad (5,7% vs. 22%), y también fue superior a la  $DO_2$ ,  $VO_2$  e índice cardiaco como punto final de la resucitación.

*Déficit de base.* Uno de los signos clínicos de la inadecuada perfusión tisular es la acidosis tisular. El déficit de base se ha utilizado como una aproximación a la acidosis tisular global. Rutherford y colaboradores publicaron la serie clínica más grande sobre la utilidad del déficit de base para estratificar la mortalidad y determinar la terapéutica. Los autores concluyen que “el déficit de base es una medida rápida y sensitiva tanto del grado como de la duración de la perfusión

inadecuada". Los datos del estudio sugieren que un déficit de base de  $-15$  mEq/l en un paciente de más de 55 años de edad sin trauma de cráneo es un marcador de riesgo significativo de muerte. Alternativamente, un déficit de base de más de  $-8$  mEq/l en un paciente de menos de 55 años de edad sin trauma de cráneo o de más de 55 años de edad con trauma de cráneo también es un marcador de significativo riesgo de mortalidad. Davis y colaboradores, por su parte, analizando específicamente el comportamiento del déficit de bases en ancianos politraumatizados, comprobaron que un déficit de bases de  $\leq -6$  es un marcador de injuria severa y de mortalidad significativa en todos los pacientes, pero es particularmente ominoso en pacientes de 55 años de edad o más. Rixen y Siegel, por su parte, comprobaron que el mismo nivel crítico de déficit de base ( $\leq -6$ ) parece ser aquel por encima del cual aumenta exponencialmente la incidencia de síndrome de dificultad respiratoria aguda postraumática, así como los niveles circulantes de citoquinas inflamatorias.

Cuando se utiliza el nivel de exceso de base para establecer el punto final de la resucitación, se deben tener en cuenta los efectos de la intoxicación con etanol, la presencia de convulsiones o sepsis, la posibilidad de una acidosis metabólica hiperclorémica o de una acidosis metabólica previa, así como la administración de bicarbonato de sodio, por el posible rol modificador de cualquiera de estas circunstancias.

Un elemento que puede ser útil es la evaluación de los cambios del déficit de base en función del tiempo. Davis y col., hallaron que los cambios en el déficit de base a través del tiempo fueron más predictivos de la sobrevida que el nivel de pH. Otros autores comprobaron que en pacientes traumatizados que normalizaban su nivel de ácido láctico, aquellos que presentaban una persistencia del déficit de base tenían mayor riesgo de falla pluriparenquimatosa y muerte que los pacientes con déficit de base normal. Estos pacientes también demostraban una dificultad en la utilización de oxígeno.

A pesar de la utilidad como elemento predictivo de falla pluriparenquimatosa y muerte del déficit de base, no existen datos en la actualidad que sugieran que utilizar el déficit de base como punto final para la resucitación mejore la sobrevida.

*Saturación venosa de oxígeno.* La medición de la saturación de oxígeno en la sangre venosa mezclada ( $SvO_2$ ) obtenida de la arteria pulmonar ha sido considerada como un índice indirecto de la oxigenación tisular. En el infarto de miocardio, la disminución de la  $SvO_2$  se ha considerado indicativa de una insuficiencia cardíaca inminente. La disminución de los valores de  $SvO_2$  es predictiva de un mal pronóstico luego de la cirugía cardiovascular, en la enfermedad cardiopulmonar severa y en el shock séptico y cardiogénico. Ello ha conducido al desarrollo de un catéter de arteria pulmonar con una fibra óptica que permite la medición continua de la  $SvO_2$  por espectrofotometría de reflexión. El método, sin embargo, exige la cateterización de la arteria pulmonar. En comparación, la canalización venosa central utilizando la vena cava superior es parte del cuidado estándar de los pacientes críticos, siendo su realización fácil y segura. Recientemente, Reinhart y col. han comprobado que la saturación venosa de oxígeno en la vena cava superior ( $ScvO_2$ ) es equivalente a la  $SvO_2$ , y su determinación por medio de un catéter de fibra óptica o por oximetría es confiable. Ello permite sugerir que la misma puede ser utilizada para la detección precoz y el rápido tratamiento de las condiciones de hipoxia tisular.

Rivers y col. han demostrado que una terapéutica precoz destinada a lograr una alta disponibilidad de oxígeno en los pacientes con sepsis y shock séptico se asocia con una mejoría significativa en la sobrevida. Probablemente los mismos beneficios se puedan obtener en cualquier forma de shock. El trabajo se realizó en unidades de emergencia, en las cuales se tomó como punto de resucitación adecuada el lograr en las primeras seis horas de asistencia del paciente una presión venosa central entre 8 y 12 mm Hg, una presión arterial media mayor de 65 mm Hg, un volumen minuto urinario mayor de 0,5 ml/kg/h, y como carácter diferencial con el grupo control, una saturación venosa en la vena cava superior (SvcO<sub>2</sub>) obtenido a través de un catéter de presión venosa central mayor de 70%. Para ello, se administraban cristaloides, sangre y eventualmente dobutamina. Comparativamente con el grupo control, en el cual se buscaban los mismos objetivos anteriores pero no la obtención de una saturación venosa de oxígeno predeterminada, los enfermos en el grupo tratado tuvieron una mortalidad del 30,5% comparada con una del 46,5% en el grupo asignado a tratamiento convencional. Durante el periodo de resucitación ulterior en terapia intensiva, los escores APACHE II y los requerimientos de reemplazo de volemia fueron significativamente menores en el grupo tratado, indicando menos disfunción orgánica severa en los pacientes asignados a la terapéutica de recuperación rápida (*early-goal directed therapy*).

*Hipercarbia venosa.* Del mismo modo que la hipercarbia de la mucosa gástrica refleja la acidosis y la hipoperfusión del lecho esplácnico, la hipercarbia venosa central puede ser un reflejo adecuado de la hipoperfusión sistémica. Aunque una parte de este fenómeno puede ser explicada por la disminución del volumen minuto cardíaco y del flujo sanguíneo pulmonar, se ha comprobado que la mayor parte de la hipercarbia venosa en los estados de shock es atribuible a la producción de ácido láctico, amortiguación de los iones de hidrógeno resultantes, y conversión a CO<sub>2</sub>. Por tanto, la hipercarbia venosa es un reflejo indirecto del lactato sanguíneo, teniendo la ventaja de que con una adecuada resucitación se produce una rápida corrección de sus valores en minutos. Un requerimiento para el uso de este parámetro es que las muestras sean obtenidas de la arteria pulmonar a través de un catéter de flotación, a fin de recoger sangre venosa mezclada.

*pH intramucoso gástrico.* El lactato sanguíneo y el déficit de base son marcadores globales de la adecuación de la perfusión tisular. Sin embargo, el flujo sanguíneo no se distribuye en forma uniforme en todos los lechos tisulares. Por tanto, aun cuando el promedio de todos los lechos tisulares sea normal, medido por los marcadores globales precitados, pueden existir regiones con una perfusión tisular inadecuada. En consecuencia, podría ser ventajoso contar con un marcador regional de la perfusión tisular. De todos los lechos tisulares que pueden ser monitorizados, el lecho esplácnico o, más específicamente, la mucosa del estómago, es el más apropiado. Esta mucosa es una región del cuerpo que se encuentra entre la primeras en ser afectadas durante el shock y entre las últimas en restaurar una circulación normal luego de la resucitación. El pH intramucoso del estómago (pHi) se encuentra en límites normales cuando existe una perfusión adecuada del lecho esplácnico, y disminuye por debajo de lo normal si la perfusión se hace inadecuada.

El pH intramucoso gástrico se ha utilizado como una medida de la adecuación de la perfusión del lecho esplácnico como un todo. En animales de experimentación, la medida del pHi por tonometría se correlaciona bien con el consumo de oxígeno intestinal y con la PO<sub>2</sub> venosa y el lactato en el lecho hepático.

Es interesante destacar que a pesar de una experiencia extensa con la tonometría gástrica, ningún ensayo ha documentado una evolución mejor con la terapéutica dirigida por tonometría. En

un estudio reciente de Gomersall y colaboradores, no se pudo comprobar que la administración de coloides y un inotrópico a pacientes con bajo pHi se asociara con una mejoría del pronóstico. En definitiva, la mejoría del pHi que se puede inducir en los pacientes sometidos a resucitación convencional, con el agregado de coloides e inotrópicos, parece ser insuficiente para mejorar el pronóstico. El fracaso en obtener una mayor sobrevida podría depender de la incapacidad de producir un cambio clínicamente significativo en el pHi o debido a que el pHi es simplemente un marcador de la enfermedad más que un factor en la patogénesis de la falla multiorgánica. En el momento actual, la mayoría de los autores coinciden en que no está justificado el uso rutinario de tratamiento guiado por el pHi para la resucitación de los pacientes críticos.

Una nueva aproximación para determinar la hipercarbia regional durante el shock es el empleo del monitoreo de la PCO<sub>2</sub> sublingual. Weil y col. demostraron que la PCO<sub>2</sub> sublingual se correlaciona con los niveles de lactato, presencia de shock y sobrevida en un grupo pequeño de pacientes graves. Baron y col., por su parte, mostraron que la PCO<sub>2</sub> sublingual se encuentra elevada en pacientes con sangrado activo. En este momento el método se encuentra en estudio en distintos centros.

*Espectroscopía cercana al infrarrojo.* El dispositivo ideal para monitorizar la adecuación de la resucitación debe reunir dos características básicas. Primero, debe ser no invasivo, no sólo en cuanto a la facilidad de su colocación, sino al hecho de poder ser utilizado aun fuera del hospital. Segundo, debe proveer al médico con parámetros objetivos de medida de la oxigenación tisular o idealmente celular en órganos blanco. La espectroscopía cercana al infrarrojo (NIRS) puede proveer un método simple y rápido de evaluar la adecuación de la DO<sub>2</sub> a nivel molecular.

La NIRS ha sido utilizada como una herramienta para determinar el estado redox de moléculas que absorben la luz. Debido a que el espectro de absorción de la hemoglobina y de la oxihemoglobina es distinto, aplicando la ley de Beer se puede detectar su concentración relativa dentro de los tejidos. Midiendo los cambios en la intensidad de la luz que pasa a través de ellos, o que es reflejada por los mismos, puede ser determinada la concentración de ambos tipos de hemoglobina. En estudios preliminares realizados en distintos centros, utilizando el NIRS en voluntarios humanos y en pacientes traumatizados, se ha comprobado que el método es muy prometedor como instrumento no invasivo para determinar la DO<sub>2</sub> a nivel muscular. En última instancia, esta tecnología podría ser utilizada como punto final de la resucitación.

## BIBLIOGRAFÍA

Aiboshi J., Moore E. Ciesla D.: Blood transfusion and the two-insult model of post-injury multiple organ failure. Shock 15:302-2001

Allgower M., Buri C.: Schock-index. Deutsche Mediz Wochensh 46:1-1967

American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy: Practice guidelines for blood component therapy. Anesthesiology 84:732-1996

Armand A., Hess J.: Treating coagulopathy in trauma patients. Transfusion Medicine Review 17:Nº3-2003

Baron J.: Blood substitutes: haemoglobin therapeutics in clinical practice. *Crit Care* 3(5):R99-1999

Baron J.: Crystalloids versus colloids in the treatment of hypovolemic shock. En: Vincent J. (Edit.): 2000 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, Berlín, 2000

Baron B., Sinert R., Zehtabchi S.: Diagnostic utility of sublingual PCO<sub>2</sub> for detecting hemorrhage in patients with penetrating trauma. *Acad Emerg Med* 492 (Abstract); 2002

Barron M., Wilkes M., Navickis R.: A systematic review of the comparative safety of colloids. *Arch Surg* 139:552-2004

Bickell W., Wall M., Pepe P.: Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med* 331:1105-1994

Bilkovski R., Rivers E., Horst H.: Targeted resuscitation strategies after injury. *Curr Opin Crit Care* 10:529-2004

Boffard K., Riou B., Warren B.: Recombinant Factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J Trauma* 59:8-2005

Boldt J., Heesen M., Muller M.: The effects of albumin versus hydroxyethyl starch solution on cardiorespiratory and circulatory variables in critically ill patients. *Anesth Analg* 83:254-1996

Chang M., Cheatham M., Nelson L.: Gastric tonometry supplements information provided by systemic indicators of oxygen transport. *J Trauma* 37:488-1994

Chiara O., Pelosi P., Brazzi L.: Resuscitation from hemorrhagic shock: experimental model comparing normal saline, dextran, and hypertonic saline solutions. *Crit Care Med* 31:1915-2003

Choi P., Yip G., Quinonez L.: Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 27:200-1999

Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers: Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *British Med J* 317:235-1998

Cook D., Guyatt G.: Colloid use for fluid resuscitation: evidence and spin. *Ann Intern Med* 135:205-2001

Cornwell E., Kennedy F., Rodríguez J.: The critical care of the severely injured patient: assessing and improving oxygen delivery. *Surg Clin North Amer* 76:959-1996

Corwin H., Surgenor S., Gettinger A.: Transfusion practice in the critically ill. *Crit Care Med* 31:(Suppl 12):S668-2003

Creteur J., Vincent J.: Hemoglobins solutions. *Crit Care Med* 31:(Suppl 12):698-2003

Davis J., Kaups K.: Base deficit in the elderly: a marker of severe injury and death. *J Trauma* 45:873-1998

- Dieterich H.: Recent developments in european colloid solutions. *J Trauma* 54:S26-2003
- Doweiko J., Nompleggi D.: Use of albumin as a volume expander. *J Parent and Enteral Nutr* 15:484-1991
- Drews R.: Critical issues in hematology: anemia, thrombocytopenia, coagulopathy, and blood product transfusions in critically ill patients. *Clin Chest Med* 24:607-2003
- Dunham C., Siegel J., Weireter L.: Oxygen debt and metabolic acidemia as quantitative predictors of mortality and the severity of the ischemic insult in hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 19:231-1991
- Durham R., Neunaber K., Mazuski J.: The use of oxygen consumption and delivery as end points for resuscitation in critically ill patients. *J Trauma* 41:32-1996
- Edwards J.: Some aspects of circulatory failure and shock. Part I. *Intern J Intensive Care* 7:68-2000
- Elliott D.: An evaluation of the end points of resuscitation. *J Am Coll Surg* 187:536-1998
- Ferguson N., Stewart T., Etchells E.: Human albumin administration in critically ill patients. *Intensive Care Med* 25:323-1999
- Fleming A., Bishop M., Shoemaker W.: Prospective trial of supranormal values as goals of resuscitation in severe trauma. *Arch Surg* 127:1175-1992
- Fowler R., Pepe P.: Fluid resuscitation of the patient with major trauma. *Curr Opin Anaesthesiol* 15:173-2002
- Gattinoni L., Brazzi L., Pelosi P.: A trial of goal oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 333:1025-1995
- Gomersall C., Joynt G., Freebairn R.: Resuscitation of critically ill patients based on the results of gastric tonometry: a prospective, randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 28:607-2000
- Goodnough L., Brecher M., Kanter M.: Transfusion medicine. First of two parts: blood transfusion. *N Engl J Med* 340:438-1999
- Goris R., Trentz O. (Eds.). *The integrated approach to trauma care: the first 24 hours. Update in Intensive Care and Emergency Medicine Vol. 22.* Springer - Berlín 1995
- Gould S., Sehgal L., Sehgal H.: Hypovolemic shock. *Crit Care Clin* 9:239-1993
- Gutierrez G., Reines H., Wulf-Gutierrez M.: Clinical review: Hemorrhagic shock. *Critical Care* 8:373-2004
- Haljamae H.: Volume substitution in shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 37: Suppl 98:25-1993
- Haljamae H.: Use of fluids in trauma. *Intern J Intensive Care* 6:20-1999
- Haljamae H., Lindgren S.: Fluid therapy: present controversies. En: Vincent J. (Edit.): *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2000.* Springer, Berlín, 2000



- Hameed S., Aird W., Cohn S.: Oxygen delivery. Crit Care Med 31 (Suppl N°12):S658-2003
- Hebert P., Wells G., Tweeddale M.: Does transfusion practice affect mortality in critically ill patients? Am J Respir Crit Care Med 155:1618-1997
- Hebert P., Wells G., Blajchman M.: A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. N Engl J Med 340:409-1999
- Hess J., Zimrin A.: Massive blood transfusion for trauma. Curr Opin Hematol 12:488-2005
- Heyland D., Cook D., King D.: Maximizing oxygen delivery in critically ill patients: a methodologic appraisal of the evidence. Crit Care Med 24:517-1996
- Horsey P.: Albumin and hypovolaemia: is the Cochrane evidence to be trusted? Lancet 359:70-2002
- Ivatury R., Simon R.: Gastric tonometry. Trauma Q. 12:219-1996
- Ivatury R., Simon R.: A prospective randomized study of endpoints of resuscitation after major trauma: global oxygen transport indices versus organ specific gastric mucosal pH. J Am Coll Surg 183:145-1996
- Ivatury R.: End points of resuscitation. En: Postgraduate review course: New insights into mechanisms and treatment of shock. Critical Care Symposium SCCM, San Antonio Texas, 1998
- Jacob S.: Clinical review: Splanchnic ischaemia. Critical Care 6:306-2002
- Kaminski M., Haase T.: Albumin and colloid osmotic pressure implications for fluid resuscitation. Crit Care Clin 8:311-1992
- Kelley D.: Hipovolemic shock: an overview. Crit Care Nurs Q 28:2-2005
- Kelly K.: Does increasing oxygen delivery improve outcome? Yes. Crit Care Clin 12:635-1996
- Kern J., Shoemaker W.: Meta analysis of hemodynamic optimization in high risk patients. Crit Care Med 30:1686-2002
- Ketcham E., Cairns C.: Hemoglobin-based oxygen carriers: development and clinical potential. Ann Emerg Med 33:326-1999
- Lamia B., Chemla D., Richard C.: Interpretation of arterial pressure wave in shock states. Critical Care 9:601 (DOI 10.1186/cc3891) 2005
- Ledgerwood A., Lucas C.: A review of studies on the effects of hemorrhagic shock and resuscitation on the coagulation profile. J Trauma 54:S68-2003
- Lomas-Niera J., Perl M., Chung C.: Shock and hemorrhage: an overview of animal models. Shock 25:(Suppl 1):33-2005
- Looney M., Gropper M., Matthay M.: Transfusion-related acute lung injury. Chest 126:249-2004

Lucas C., Ledgerwood A., Dombi G.: Plasma supplementation is beneficial for coagulation during severe hemorrhagic shock. *Amer J Surg* 171:399-1996

Lynn M., Jeroukhimov I., Klein Y.: Updates in the management of severe coagulopathy in trauma patients. *Intensive Care Med* 28:S241-2002

Manikis P., Jankowski S.: Correlation of serial blood lactate levels to organ failure and mortality after trauma. *Am J Emerg Med* 13:619-1995

Miller P., Meredith W., Chang M.: Randomized, prospective comparison of increased preload versus inotropes in the resuscitation of trauma patients. *J Trauma* 44:107-1998

Moore E., Johnson J., Cheng A.: Insights from studies of blood substitutes in trauma. *Shock* 24:197-2005

Orlinsky M., Shoemaker W., Reis E.: Current controversies in shock and resuscitation. *Surg Clin North Amer* 81:1217-2001

Poeze M., Greve J., Ramsay G.: Meta-analysis of hemodynamic optimization: relationship to methodological quality. *Critical Care* 9:R771-R779 (DOI 10.1186/cc3902): 2005

Porter J., Ivatury R.: In search of the optimal end points of resuscitation in trauma patients: a review. *J Trauma* 44:908-1998

Reinhart K., Kuhn H., Hartog C.: Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intens Care Med* 30:1572-2004

Remy B., Deby Dupont G., D'Ans V.: Substitus des globules rouges: emulsions de fluocarbares et solutions d'hémoglobine. *Ann Fr Anesth Reanim* 18:211-1999

Riddez L., Johnson L., Hahn R.: Central and regional hemodynamics during crystalloid fluid therapy after uncontrolled intra abdominal bleeding. *J Trauma* 44:433-1998

Rivers E., Nguyen B., Havstad S.: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368-2001

Rixen D., Siegel J.: Metabolic correlates of oxygen debt predict posttrauma early acute respiratory distress syndrome and the related cytokine response. *J Trauma* 49:392-2000

Rizoli S.: Crystalloids and colloids in trauma resuscitation: a brief overview of the current debate. *J Trauma* 54:S82-2003

Roberts J., Bratton S.: Colloid volume expanders: problems, pitfalls and possibilities. *Drugs* 55:621-1998

Rocha e Silva M.: Hypertonic resuscitation. 28<sup>th</sup> Educational and Scientific Symposium SCCM. San Francisco, EE.UU. 1999

Rutherford E., Morris J., Reed G.: Base deficit stratifies mortality and determines therapy. *J Trauma*. 33:417-1992

Scalea T., Maltz S., Yelon J.: Resuscitation of multiple trauma and head injury: role for crystalloid fluids and inotropes. *Crit Care Med* 22:1610-1994

Sebat F., Johnson D., Musthafa A.: A multidisciplinary community hospital program for early and rapid resuscitation of shock in nontrauma patients. *Chest* 127:1729-2005

Schierhout G., Roberts I.: Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomized trials. *Brit Med J* 316:961-1998

Schortgen F., Deye N., Brochard L.: Preferred plasma volume expanders for critically ill patients: results of an international survey. *Intensive Care Med* 30:2222-2004

Schreiber M.: Coagulopathy in the trauma patient. *Curr Opin Crit Care* 11:590-2005

Shoemaker W., Appel P., Kram H.: Tissue oxygen debt as a determinant of lethal and nonlethal postoperative organ failure. *Crit Care Med* 16:1117-1988

Shoemaker W., Appel P., Kram H.: Prospective trial of supernormal values of survivors as therapeutic goals in high risk surgical patients. *Chest* 94:1176-1988

Siegel J., Fabian M., Smith J.: Oxygen debt criteria quantify the effectiveness of early partial resuscitation after hypovolemic hemorrhagic shock. *J Trauma* 54:862-2003

Sloan E., Koenigsberg M., Gens D.: Diaspirin cross-linked hemoglobin in the treatment of severe traumatic hemorrhagic shock: a randomized controlled efficacy trial. *JAMA* 282:1857-1999

Spahn D.: Artificial oxygen carriers: perfluorocarbon emulsions. *Crit Care* 3:R93-1999

Spahn D.: Current status of artificial oxygen carriers. En: Vincent J. (Edit.): 2000 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, Berlin, 2000

Spahn D., Casutt M.: Eliminating blood transfusions. *Anesthesiology* 93:242-2000

Stephens R., Mythen M.: Optimizing intraoperative fluid therapy. *Curr Opin Anaesthesiol* 16:385-2003

Stewart R.: Hemorrhagic shock. En *Critical Care Refresher Course 2. SCCM*, Anaheim, 1998

The SAFE Study Investigators: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med* 350:2247- 2004

Tisherman S.: Trauma fluid resuscitation in 2010. *J Trauma* 54:S231-2003

Tisherman S., Barie P., Bokhari F.: Clinical practice guideline: Endpoints of resuscitation. *J Trauma* 57:898-2004

Tolofsrud S., Kramer G.: Intraoperative use of hypertonic solutions. En: Vincent J. (Edit.): 2000 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, Berlin, 2000

Treib J., Baron J., Grauer M.: An international view of hydroxyethyl starches. *Intensive Care Med* 25:258-1999

Vallet B., Wiel E., Lebuffe G.: Resuscitation from circulatory shock: an approach based on oxygen-derived parameters. En Vincent J. (Edit): 2005 Year Book of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, Berlin, 2005

Veiga P., Mello C., Sharma V.: Shock: patogenesis and general principles of management. En Vincent J. (Edit): 2004 Year Book of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, Berlin, 2004

Velanovich V.: Cristalloid versus colloid fluid resuscitation: a meta analysis of mortality. Surgery 105:65-1989

Vincent J., DuFaye P., Bere J.: Serial lactate determinations during circulatory shock. Crit Care Med 11:449-1983

Vincent J.: Fluids for resuscitation. British J Anaesth 67:185-1991

Vincent J., Navickis R., Wilkes M.: Morbidity in hospitalized patients receiving human albumin: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Crit Care Med 32:2029-2004

Vincent J., Sakr Y., Reinhart K., for the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators: Is albumin administration in the acutely ill associated with increased mortality? Results of the SOAP study. Critical Care 9:R745-754 (DOI 10.1186/cc3895): 2005

Wade C., Grady J., Kramer G.: Efficacy of hypertonic saline dextran fluid resuscitation for patients with hypotension from penetrating trauma. J Trauma 54 (Suppl 5):S144-2003

Wall M.: Blood component therapy in adults. En: Critical Care Refresher Course 2. SCCM, Anaheim, 1998

Weil M., Nakagawa T., Tang W.: Capnography : a new noninvasive measurement for diagnosis and quantitation of severity of circulatory shock. Crit Care Med 27:1225-1999

Weil M.: Personal commentary on the diagnosis and treatment of circulatory shock states. Curr Opin Critical Care 10:246-2004

Wilkes M., Navickis R.: Patient survival after human albumin administration: a meta-analysis of randomized, controlled trial. Ann Intern Med 135:149-2001

Wilson M., Davis D., Coimbra R.: Diagnosis and monitoring of hemorrhagic shock during the initial resuscitation of multiple trauma patients: a review. J Emerg Med 24:413-2003