

ÁNGEL D'ANNUNZIO

EL LABORATORIO DEL PACIENTE CRÍTICO

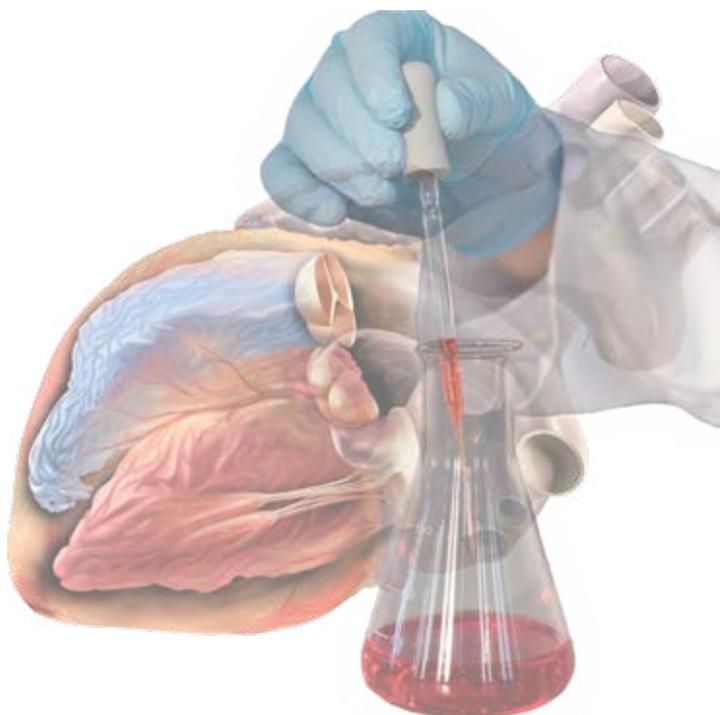
 **CORPUS**



EL LABORATORIO DEL PACIENTE CRÍTICO

EL LABORATORIO DEL PACIENTE CRÍTICO

ÁNGEL D'ANNUNZIO



 **CORPUS**

www.corpuslibros.com

La presente es una publicación de:



www.corpuslibros.com

D'Annunzio, Ángel
El laboratorio del paciente crítico - 1a ed.
Rosario: Corpus Libros Médicos y Científicos, 2009.
158 p.; 24 x 16 cm
ISBN 978-950-9030-76-3
1. Medicina. 2. Laboratorio. I. Título
CDD 610.7

DERECHOS RESERVADOS

© 2009 Corpus Editorial y Distribuidora

editorial@corpuslibros.com

adannunzio@corpuslibros.com

www.corpuslibros.com

Suipacha 581 - Tel/Fax: (+54 341) 439 4978 / 437 1327

(S2002LRK) Rosario - Argentina

Editor: Esteban Oscar Mestre

Diseño de Tapa: Julieta Latreccino

Tirada: 1000 ejemplares

Se terminó de imprimir en abril de 2009

Rosario - Argentina

ISBN: 978-950-9030-76-3

**LA FOTOCOPIA
MATA AL LIBRO
Y ES UN DELITO**



No está permitida la reproducción total o parcial de esta obra, ni su tratamiento o transmisión por cualquier medio o método, sin autorización escrita de la Editorial.

NOTA

La Medicina es una ciencia en constante desarrollo. Conforme surjan nuevos conocimientos, se requerirán cambios de la terapéutica. El autor y los editores se han esforzado para que los cuadros de dosificación medicamentosa sean precisos y acordes con los establecidos en la fecha de publicación. Sin embargo, ante los posibles errores humanos y cambios en la medicina, ni los editores, ni cualquier otra persona que haya participado en la preparación de la obra garantizan que la información contenida en ella sea precisa o completa.

Convendría recurrir a otras fuentes de datos, por ejemplo, y de manera particular, habrá que consultar la hoja de información que se adjunta con cada medicamento, para tener certeza de que la información de esta obra es precisa y no se han introducido cambios en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para su administración. Esto es de particular importancia con respecto a fármacos nuevos o de uso no frecuente. También deberá consultarse a los organismos de control de medicamentos de cada país para obtener información sobre los valores normales y medicamentos permitidos o recomendados.

A la memoria de Tito, Néstor y Alfredo
A mi madre
A mi familia grande
A mi esposa, Cristina, y mis hijos, Ángel, María Laura y Juan Carlos

AUTOR

DR. ÁNGEL D'ANNUNZIO

Bioquímico. Egresado de la Universidad de Córdoba, Argentina, en 1977

Ex jefe de laboratorio de Microbiología del IPS de Misiones

Ex jefe de laboratorio de la Municipalidad de Posadas (Misiones)

Ex Profesor Titular de Genética Molecular de Licenciatura en Genética (UNAM)

Ex Profesor Titular de Microbiología de la Licenciatura en Genética (UNAM)

Ex Jefe de laboratorio del Sanatorio Boratti (Posadas)

Ex Vicepresidente de la Confederación Bioquímica Argentina (CUBRA)

Ex Presidente del Tribunal de Disciplina del Colegio de Bioquímicos de Misiones

Ex Presidente del Círculo de Bioquímicos de Misiones

Actualmente es el jefe de laboratorio del Sanatorio Médico de Posadas

Profesor regular Titular de Microbiología y Parasitología de la Licenciatura en Enfermería (UNAM)

Docente de la Fundación Wiener Lab. Rosario, Argentina

AGRADECIMIENTOS

Nunca voy a dejar de agradecer a mis colegas, que me han invitado muchas veces a intercambiar conocimientos en distintos lugares y me han honrado con su gentileza.

A mis maestros desde hace más de veinticinco años, Dres. Miguel Faraudo y Cristina Martínez, que me dieron la oportunidad de compartir guardias y conocimientos de terapia intensiva.

Al Dr. Héctor Ávila, ex presidente de CUBRA, por brindarme su amistad e invitarme por primera vez en Tucumán, allí por 1997.

A los presidentes de los Colegios de Bioquímicos de casi todo el país y las autoridades de Uruguay, Paraguay y Bolivia, por confiar en mí e invitarme a dar estos cursos.

A la Fundación Wiener Lab., Dra. Lida Morisoli y Francisco Zaccara, que me dieron la oportunidad de integrar su plantel docente y me honraron al pedirme que el mío fuera su primer curso a distancia a través de la web.

A las Dras. Zulema Guttfraind, Gladys Poustis y Andrea Bocassi, por su inestimable colaboración profesional.

ÍNDICE GENERAL

PRÓLOGO / 15

PREFACIO / 17

CAPÍTULO 1

Inflamación / 19

- Conferencia de Consenso / 19
- Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) / 20
- Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple (SDOM) / 23
 - Análisis / 24
 - ¿Bloquear el SIRS? / 24
- Fallo del sistema inmune / 25
 - Mecanismo de la inmunosupresión en sepsis / 25
- Lecturas sugeridas / 27

CAPÍTULO 2

Sepsis / 29

- Consenso 2002 / 29
- SIRS / 29
 - Variables generales / 30
 - Variables inflamatorias / 30
 - Variables hemodinámicas / 30
 - Variables de disfunción de órganos / 30
 - Disfunción respiratoria / 31
 - Disfunción renal / 31
 - Disfunción hematológica / 31
 - Disfunción hepática / 31
 - Disfunción neurológica / 32
 - Disfunción intestinal / 32
 - Disfunción del sistema inmune / 32
 - Disfunción endocrina / 32
 - Variables de perfusión tisular / 32

Lactato / 32

Lactato y Shock séptico / 33

Lactato y pHi / 34

Estratificación de pacientes con sepsis / 35

Sistema Piro / 35

Conclusiones / 35

Laboratorio indispensable para pacientes con sepsis / 35

Lecturas sugeridas / 36

CAPÍTULO 3

Daño endotelial / 37

Fisiopatología del daño endotelial / 37

Vasodilatadoras / 38

Moléculas de adhesión / 38

Coagulantes - Fibrinolíticos / 38

Vasoconstrictoras / 38

Factores de crecimiento / 38

Quemokinas / 38

Sepsis y coagulación / 38

Efecto de la inflamación sobre la coagulación / 39

Factor tisular / 39

Inhibidores naturales / 39

Desequilibrio de la hemostasia en sepsis / 40

Lecturas sugeridas / 40

CAPÍTULO 4

Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple / 41

Epidemiología del SDOM / 41

Mecanismos fisiopatológicos / 41

Hipoxia celular / 42

Scores de disfunción / 44

Lectura sugerida / 46

CAPÍTULO 5

Claves para el diagnóstico e interpretación del ácido base / 47

pH / 47

La concentración de
hidrogeniones / 47

Fuentes de ácidos / 47

Sistemas buffer / 48

Exceso de base / 49

Trastornos respiratorios / 49

Trastornos respiratorios
primarios / 49

Hipoxemia / 49

Trastornos metabólicos / 49

Trastornos metabólicos
primarios / 50

Anión GAP / 50

¿Para qué sirve el anión GAP?
/ 51

Acidosis metabólica / 51

Causas de la Acidosis metabólica / 51

Insuficiencia renal / 52

Intoxicación con salicilatos / 52

Ingestión de metanol o
etilenglicol / 52

Disminución de bicarbonato / 52

Cetoacidosis alcohólica / 53

Claves para la Acidosis
metabólica / 53

Alcalosis metabólica / 54

Mecanismos / 54

Mantenimiento / 55

Causas más frecuentes / 55

Claves / 55

Alcalosis respiratoria / 56

Causas de alcalosis respiratoria
/ 56

Acidosis respiratoria / 57

Acidosis respiratoria Aguda / 57

Acidosis respiratoria Crónica / 57

Causas más frecuentes / 57

Gases en sangre en RCP / 57

Trastornos mixtos del equilibrio
ácido base / 58

Respuestas / 59

Misceláneas / 62

Lecturas sugeridas / 62

CAPÍTULO 6

Electrolitos / 63

Sodio en Terapia Intensiva / 63

Metabolismo del sodio / 63

Hiponatremias con LEC
disminuido / 64

Hiponatremia isovolémica con
LEC normal / 64

Síndrome perdedor de sal
cerebral / 65

Hormona antiidiurética / 67

SIHAD (Secreción Inadecuada de
Hormona Antiidiurética) / 67

Hipernatremias / 68

Diabetes insípida / 68

Resumen / 69

Potasio / 70

Hipopotasemia / 70

Hiperpotasemia / 71

Calcio / 73

Metabolismo del calcio / 73

Regulación del calcio
intracelular / 74

Regulación del calcio
extracelular / 74

Secreción de Paratohormona / 75

Metabolismo óseo / 77

Mediciones del calcio / 77

PTH e hipercalcemia / 79

¿Cuál es la causa de hipocalcemia
en Terapia? / 79

Déficit de Vitamina D / 81

Magnesio en UTI / 83

Análisis / 84

Fisiopatología / 85

Hipomagnesemia / 85

Redistribución intra y extra
celular / 86

Hipermagnesemia / 87

Usos clínicos del Mg / 87

Qué magnesio dosar / 88

Conclusiones / 89

Fósforo en UTI / 89

Fisiopatología / 90

Hipofosfatemia / 90

Hiperfosfatemia / 91

Lecturas sugeridas / 91

CAPÍTULO 7

Trastornos endocrinos en UTI / 93

- Pancreatitis aguda / 93
 - Causas / 93
 - Diagnóstico / 94
 - Diagnóstico diferencial / 97
 - Fisiopatología / 97
 - Laboratorio complementario / 98
 - Pronóstico / 98
 - Criterios de Ranson / 99
 - Consenso de Santorini / 100
 - Futuro / 102
- Cetoacidosis diabética / 102
 - Cuadro clínico / 103
 - Factores predisponentes / 103
 - Fisiopatología / 103
 - Concentración de cetoácidos / 105
 - Laboratorio / 105
- Síndrome hiperglucémico hiperosmolar / 105
 - Laboratorio / 106
 - Patogénesis / 106
 - Conclusiones / 106
- Disfunción adrenal en UTI / 107
 - Fisiología de la glándula adrenal / 107
 - Trastornos hemodinámicos / 107
 - Cortisol / 107
 - Causas de disfunción primaria / 108
 - Causas de disfunción secundaria / 108
 - Diagnóstico / 109
 - Laboratorio / 110
 - Tratamiento / 110
 - Conclusiones / 110
 - Lecturas sugeridas / 110

CAPÍTULO 8

Síndrome Coronario Agudo / 111

- Definición / 111
- Vasoconstricción coronaria / 111
- Vasodilatación coronaria / 111
- Moléculas de adhesión / 111
- Isquemia miocárdica / 112
- Condiciones asociadas con alteración de la vasodilatación dependiente del endotelio / 113
- Angina inestable / 114
 - Origen de la angina estable / 114
 - Presentación clínica / 114
 - Grado de obstrucción coronaria / 115
 - Clasificación de Braunwald de anginas inestables / 115
- Laboratorio del SCA / 117
 - Reperusión / 119
 - Diagnóstico de IAM en CCV / 120
 - Conclusión / 122
- Péptido natriurético B / 122
- Lecturas sugeridas / 123



CAPÍTULO 9

Líquidos de punción

en el laboratorio de urgencia / 125

- Líquido cefalorraquídeo (LCR) / 125
 - Valor diagnóstico del LCR / 126
 - Patologías diagnósticas por el LCR / 126
 - Procesamiento del LCR / 126
 - Examen físico / 126
 - Examen químico / 127
 - Examen fresco / 129
 - Examen citológico / 129
 - Análisis microbiológico / 130
- Líquido pleural (LP) / 132
 - Procesamiento de LP / 132
 - Examen físico / 132
 - Examen químico / 133
 - Examen citológico / 134
- Líquido ascítico (LA) / 134
 - Procesamiento de LA / 136
- Lecturas sugeridas / 140

CAPÍTULO 10

Embarazo en UTI / 141

- Preeclampsia severa / 141
 - Definición / 141
 - Fisiopatología / 141
 - Factores de riesgo / 141
 - Diagnóstico / 141
- Eclampsia / 142
- Síndrome HELLP / 142

- Laboratorio / 142
- Hígado graso agudo del embarazo / 142
- Fisiopatología / 142
- Laboratorio / 143

CAPÍTULO 11

Nutrición en UTI / 145

- Requerimientos esenciales / 145
- Ferremia / 145

CAPÍTULO 12

Misceláneas / 149

- Síndrome de Schock Tóxico / 149
 - Definición / 149
 - Presentación clínica / 149
 - Laboratorio / 149
- Anafilaxia / 149
 - Definición / 149
 - Presentación clínica / 150
- Tormenta tiroidea / 150
 - Definición / 150
 - Causas / 150
 - Otras causas / 150
 - Presentación clínica / 151
 - Laboratorio / 151

CAPÍTULO 13

Consideraciones generales / 153

ÍNDICE ANALÍTICO / 155

PRÓLOGO

Escribir un libro en el que se conjuguen la teoría y la práctica no es tarea sencilla. El que ustedes tienen en sus manos es justamente el producto de un excelente trabajo de transmisión de experiencia y conocimientos, sobre un tema que exige una adecuada preparación técnica y académica, a fin de resolver esos casos en los que la línea que separa la vida de la muerte no da tiempo para demasiadas especulaciones.

En efecto, el paciente en crisis llega a la terapia de modo intempestivo, pocas veces programado, está ahí y se torna imperiosa la necesidad de un diagnóstico certero.

La medicina apela a su sapiencia y es el Laboratorio, con su inestimable colaboración, el encargado de confirmar el diagnóstico a partir del que comenzará el tratamiento y se controlará la posterior evolución del mismo.

En este ámbito de trabajo, El laboratorio del paciente crítico se torna una bibliografía de consulta irremplazable y una ayuda imprescindible para el abordaje de situaciones complejas, tanto para el médico como para el bioquímico y demás profesionales y colaboradores de una terapia intensiva.

El libro está diseñado de una manera novedosa, con un contenido académico actualizado, con gráficas y casos estadísticos concretos, escrito con un lenguaje simple pero riguroso, y su lectura se vuelve tan amena y apasionante, que puedo afirmar sin temor a equivocarme, que se convertirá en poco tiempo en el libro de cabecera para los medio-internistas en particular y los profesionales de la salud en general.

Presenta una construcción literaria muy interesante, con capítulos destinados a definir distintos síndromes y patologías del medio interno, que se acompañan con casos reales —que se pueden presentar en cualquier terapia de cuidados intensivos— y el modo en que se deben tratar y resolver.

Este libro tiene la virtud de haber establecido un puente muy serio para el trabajo conjunto del equipo de salud, integrando al médico y al bioquímico en un alto nivel de comunicación profesional, con situaciones reales que superan la mera presentación de un inventario de técnicas, y resulta muy valioso a la hora de realizar medicina basada en la evidencia.

Su autor, el Dr. Ángel D'Annunzio, es un bioquímico de vasta experiencia en terapia intensiva y emergentología y un apasionado, tanto de la actividad profesional como de la docencia, que imprime al relato escrito la misma pasión y el mismo interés que a las charlas y cursos presenciales a los que tuve la posibilidad de asistir.

Estimo que la lectura de este libro es una invitación al conocimiento, a la reflexión y a la práctica por su alto contenido académico y la experiencia en el desarrollo de ese conocimiento.

HÉCTOR MIGUEL ÁVILA

PREFACIO

Desde hace mucho tiempo, en mi carrera docente y en mis viajes por el continente, he obtenido ricas experiencias. Una de ellas es el deseo del bioquímico de saber más de esta rama tan compleja que es el laboratorio del paciente crítico. Y otra, como desafío, encontrar la manera de que la sólida formación profesional sea respetada y considerada.

En mi relación con los médicos terapeutas, probablemente han incidido mis comienzos como microbiólogo, que son escuchados y respetados, como si no les quedara más remedio que oírme cuando empecé a transitar este nuevo camino.

En este libro he tratado de verter experiencias personales, dentro de lo posible, derribar algunos mitos y darle al colega un material amigable, que pueda servirle en la práctica diaria. Si bien no están comprendidos todos los temas de terapia, ya que falta la parte infectológica, será material para una segunda edición.

Curiosamente se han desarrollado áreas diversas en hospitales de mayor complejidad, pero la medicina crítica pasa por el servicio de guardia, con poco crecimiento y a veces no muy bien tratado por otros sectores de élite del laboratorio. Sin embargo, en mi modesta opinión, el laboratorio de emergencia y de terapia constituye un pilar diagnóstico de fuste y debería ser considerado como prioridad en la estructura burocrática hospitalaria. Son cada vez más las prácticas que se van incorporando y el tener compartimientos estancos —por ejemplo, electroquimioluminiscencia o hemostasia más compleja en otros sectores vedados al bioquímico de la guardia—, a veces, hace imposible hacer troponina, mioglobina o CK MB masa, dímero D, antitrombina III, cortisol, etc. Estas inquietudes me han sido comunicadas en mis cursos y deben revertirse de forma adecuada.

1 INFLAMACIÓN

Hace algún tiempo, el fenómeno inflamatorio se explicaba como una serie de pasos que se producían cuando una *noxa* invadía nuestro organismo y básicamente consistía en cuatro momentos, a saber:

- a) Liberación de histamina, con su efecto vasodilatador y otro, secundario, broncoconstrictor
- b) Pavimentación leucocitaria, respuesta natural al enlentecimiento de la sangre por la vasodilatación
- c) Diapédesis leucocitaria. Los leucocitos, macrófagos, plaquetas, fibrina, etc., atraviesaban las uniones de proteinato de calcio que *pegan* las células endoteliales.
- d) Ubicación de la bacteria o virus, hialinización de membranas y fagocitosis

Este proceso se entendía como un fenómeno localizado, y los mediadores químicos que producían los neutrófilos y macrófagos (opsoninas, leucotaxinas, leucotrienes, etc.) sólo tenían efecto local.

Ya en la década del ochenta, y principalmente en los 90, la inflamación pasó a conocerse como un proceso complejo con múltiples actores dentro del organismo, cuya implicancia sistémica pronto se conoció en profundidad.

A veces es difícil explicar el fenómeno inflamatorio más allá de una situación local. Me ha tocado escuchar informes de pacientes politraumatizados, en los que se dice a los familiares, por ejemplo, que tiene fractura de pelvis, de ocho costillas, y fractura expuesta de tibia y peroné. La familia contesta: “Menos mal, ¿y cuándo sale de UTI?”

El proceso inflamatorio que se dispara en el politrauma es impresionante y sus consecuencias, que repetiremos durante todo el capítulo, impredecibles.

El mecanismo de agresión tiene como respuesta la *reparación*.

Los actores celulares más importantes son los leucocitos neutrófilos y macrófagos, que generan numerosas moléculas químicas.

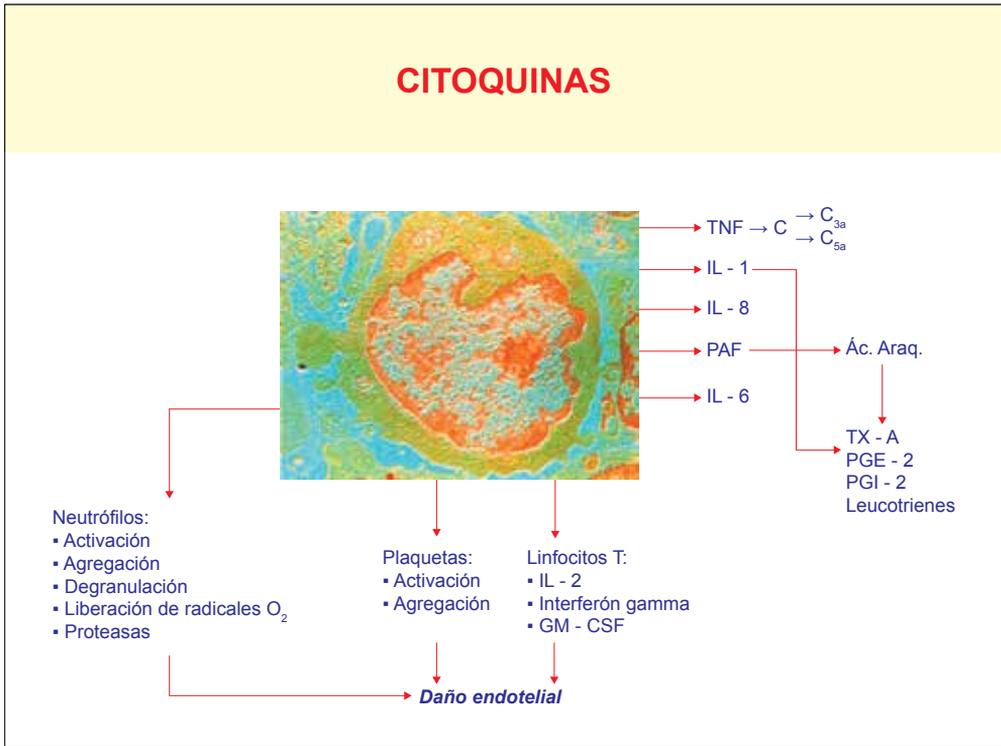
A los mediadores químicos producidos por los macrófagos se los denominó citokinas proinflamatorias; estas citokinas actúan fundamentalmente sobre el tejido más grande que tenemos que es el endotelio, de distinta forma promueven la agregación plaquetaria, cascada de la coagulación, aumentan la adhesividad, promueven la liberación de radicales libres, activan el complemento, disminuyen los niveles de anticoagulantes naturales y contribuyen al estado protrombótico, etc. Es decir, producen **daño endotelial**.

Volveremos más tarde con el tema inflamación en profundidad.

Debido a que el proceso inflamatorio está íntimamente ligado a los procesos infecciosos, analizaremos ahora una serie de definiciones que ayudarán a la comprensión del problema.

CONFERENCIA DE CONSENSO

En 1991 la revista *Chest* convocó a una reunión de consenso para definir términos que estaban dispersos; para ello se invitó al *American College of Chest Physicians* y a la *Society of Critical Care Medicine*. Esta reunión se llamó *Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis*. Se llegó a las conclusiones que veremos a continuación y que fueron publicadas en la revista *Critical Care Medicine*, en 1992.



Se define **infección** como: Fenómeno microbiológico caracterizado por una respuesta inflamatoria a la presencia de microorganismos o la invasión de tejidos normalmente estériles por aquellos organismos.

También se define la presencia de microorganismos en sangre como **bacteriemia**:

- Presencia de bacteria viable en la sangre
- Viremia-fungemia-parasitemia, etc.

Y también se define un modelo a perfeccionar, que puede inducir a errores, pero que ayuda a describir con parámetros simples, al alcance de cualquier centro de salud, el fenómeno inflamatorio.

A este proceso se lo llama: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS)

SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA (SIRS)

La respuesta inflamatoria sistémica a una variedad de injurias clínicas severas se manifiesta por dos o más de los siguientes signos o síntomas:

- Temperatura > 38° ó < 36°C
- FC > 90 l / '
- FR > 20 r / '
- PaCO₂ < a 32 mmHg
- Blancos > 12 000/mm³ ó < 4 000/mm³ ó >10% de neutrófilos inmaduros

Podemos entenderlo mejor con un caso práctico.

Paciente de 32 años cursando posoperatorio de cesárea por embarazo gemelar. A las 48 hs., a punto de irse de alta, la enfermera observa aleteo nasal con frecuencia respiratoria

de 28 x minuto, frecuencia cardíaca de 118 latidos x minuto. Ya estos dos parámetros nos dan una idea de que la paciente está cursando un SIRS, por lo que se procede a realizar más estudios que concluyen con la paciente en UTI, injuria pulmonar aguda, distrés respiratorio, ARM durante varios días, hasta que su cuadro se resuelve favorablemente y se va de alta.

¿Como podemos explicar este cuadro?

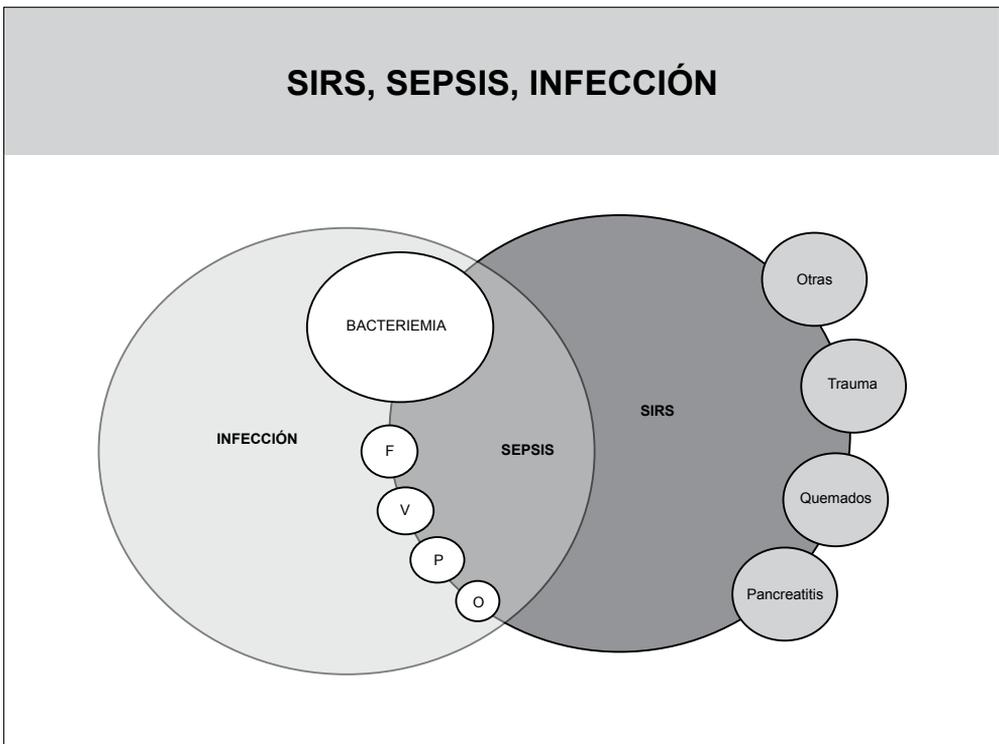
Probablemente, debido a una bacteriemia, se desencadena una liberación de citokinas proinflamatorias (Interleukina 1 y 6, Factor de Necrosis Tumoral (TNF), Interferón gamma, etc.); éstas actúan sobre el endotelio, sobre el pulmón, extravasando líquido del vascular, también sobre el miocardio, debido al factor depresor de éste, provocando disfunción biventricular reversible; a su vez, la agresión endotelial hace que se produzca mayor cantidad de óxido nítrico, que por su poder vasodilatador lleva a inestabilidad hemodinámica y, como veremos más adelante, favorece la hipoxia citopática, afectando la maquinaria energética y de consumo de oxígeno por parte de las células. También, y esto es importante, se activan los mecanismos de coagulación a nivel capilar, pasando a un estado protrombótico y alterando de esta manera la oxigenación celular.

Si la agresión, como en este caso, es producida por un microorganismo, llegamos a la nueva definición de **sepsis**: Es la respuesta inflamatoria sistémica a la infección.

SIRS + INFECCIÓN

Ahora bien, ¿la inflamación se desencadena únicamente por una infección?

La respuesta es que injurias varias dan origen al proceso inflamatorio, dentro de ellas están el trauma grave o múltiple y la gran cirugía, como por ejemplo cardiovascular, neurocirugía, gastrectomía total, duodenopancreatectomía, hemicolecotomía etc. También la pancreatitis aguda, paradigma de la inflamación, y quizá de mayor relevancia aún, el quemado.



Para definir una sepsis en un paciente no debemos esperar a que un cultivo sea positivo, sino que la presencia de pus en expectoración, la piuria, la presencia de abscesos en asas intestinales, etc., sumadas a los signos que configuran un SIRS y que mencionamos precedentemente, nos indican con firmeza que estamos en presencia de una **sepsis**.

Muchas veces el laboratorio de microbiología nos da negativo en muestras de hemocultivo u otros materiales biológicos; pero no hay que olvidar que la presencia de endotoxinas bacterianas, LPS o ácido teicoico es suficiente para disparar la respuesta inflamatoria.

Roger Boone, en 1995, descubre y propone la teoría de que, como todo, en nuestro organismo se tiende hacia una homeostasis. Se constituyen mecanismos con acciones opuestas (recuérdese procoagulantes y anticoagulantes naturales, vasodilatadores o constrictores, etc.) debe existir algún mecanismo compensador a la inflamación. De hecho, se descubren interleukinas antiinflamatorias como la 4, 10, 11, 13.

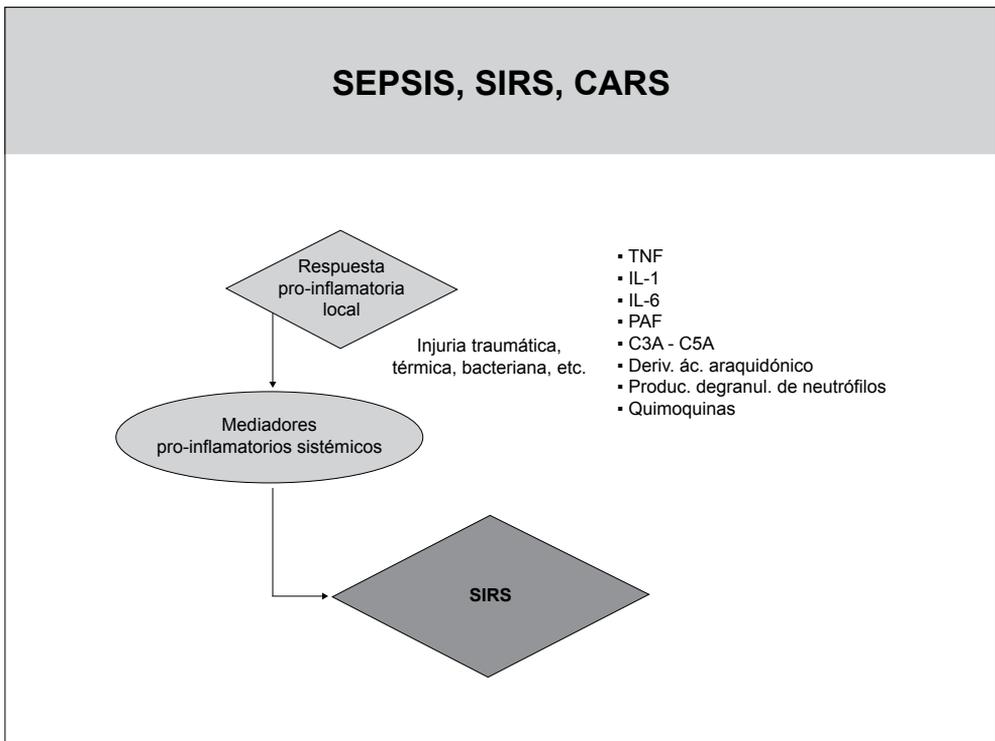
Veremos que la liberación de factores antiinflamatorios es una respuesta común frente a la injuria y constituyen lo que se denomina **Síndrome de Respuesta Antiinflamatoria Compensatoria** o CARS, por sus siglas en inglés.

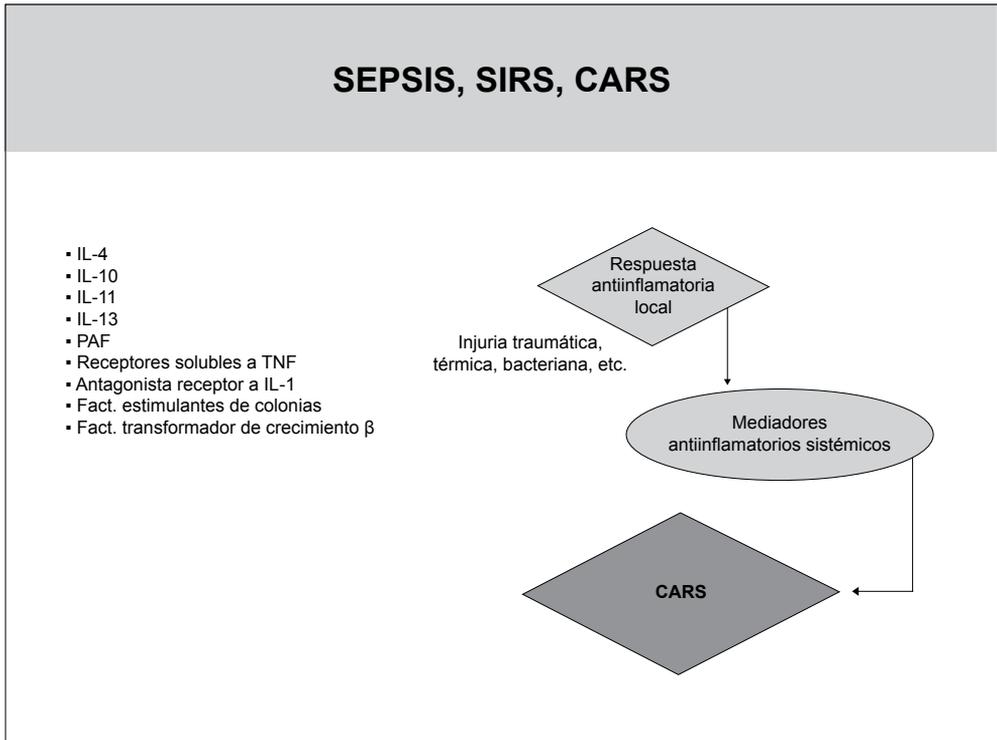
Cuando ambas respuestas se igualan se llega a la homeostasis. Como veremos, el tipo de respuesta está influenciado por la agresión, la cantidad de mediadores liberados y el estado general del huésped.

Las preguntas que uno puede hacerse sobre las definiciones del consenso son por ejemplo:

Una amigdalitis pultácea por *Estreptococos* grupo A que hace que el paciente eleve su temperatura a 39°C y tenga 14 000 leucocitos, ¿es una sepsis? La respuesta es sí.

El mismo consenso se encarga de clasificar a la sepsis un grado más adelante e instituye





la definición de **Sepsis severa**: Sepsis asociada con disfunción de órgano, hipoperfusión o hipotensión, acidosis láctica, oliguria y alteración aguda del estado mental.

La sepsis presenta inicialmente una alcalosis respiratoria, producto del aumento de la frecuencia respiratoria, pero pronto el paciente cursa acidosis metabólica. La presencia de aniones no medibles y de ácido láctico conduce a la acidosis láctica. Los órganos que sufren más son el riñón y el hígado, dando disminución del ritmo urinario e ictericia, respectivamente; asimismo son frecuentes la hipoxemia y la disfunción respiratoria.

Todo esto constituye disfunción de órganos. Muchas veces la disfunción es neurológica y el paciente presenta cambios agudos del estado mental, tales como pérdida del tiempo y del espacio, alucinaciones, etc. Esto se conoce como alteración aguda del estado mental, característica de la sepsis severa.

SÍNDROME DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA MÚLTIPLE (SDOM)

Presencia de función orgánica alterada en un paciente enfermo agudo, de tal manera que la homeostasis no pueda ser mantenida sin intervención.

El consenso habla de disfunción y no de fallo de órganos, como se venía diciendo, debido a que las disfunciones dan una idea mejor de la probable reversibilidad de la situación. Define este síndrome reconociendo dos orígenes:

Primaria: tiene relación directa con una injuria bien definida, SDOM ocurre precozmente. Por ejemplo, falla renal por rhabdomiólisis.

Secundaria: SDOM es una consecuencia de la respuesta del huésped y está dentro del contexto del SIRS. Por ejemplo, sepsis severa o cualquier tipo de shock.

El consenso define también el **shock séptico**: Sepsis con hipotensión, a pesar de una adecuada resucitación de volumen junto con la presencia de anomalías de perfusión.

Es importante que el equipo de salud, sobre todo enfermería, comprenda que ante una caída de la presión arterial y el agregado consecuente de volumen (cristaloides, coloides, sangre), ésta debería aumentar; en el caso de shock debido a sepsis, no es suficiente la resucitación con volumen y se debe recurrir a drogas vasopresoras.

Las anomalías de perfusión se pueden reflejar por la presencia de hiperlactatemia o livideces.

Análisis

Demostrada la presencia de las llamadas interleukinas, tanto proinflamatorias como antiinflamatorias, la sociedad médica mundial publicó numerosos trabajos, la mayoría de ellos con modelos animales de sepsis experimental. Los resultados fueron por lo menos controvertidos. Ya en 1989, Debets publicaba en *Critical Care Medicine*:

“No todos los pacientes con sepsis presentan niveles elevados de citocinas.”

“—11 de 43 pacientes con sepsis tenían TNF detectable.”

“En 87 pacientes con sepsis, menos del 10% presentaban TNF o IL 1 medible.”

La teoría que sostenía que la muerte por sepsis era atribuible a la sobrestimulación del sistema inmune se basaba en estudios en animales, que no parecen reflejar el cuadro clínico en humanos. Estos estudios usaban grandes dosis de endotoxina o bacterias; en consecuencia, los niveles de citocinas circulantes tales como TNF α fueron exponencialmente más altos en animales que en pacientes con sepsis. En estos estudios, los animales morían por una tormenta de citocinas, y los compuestos y macromoléculas que bloqueaban estos mediadores mejoraban la sobrevida.

En ciertas formas de sepsis, por ejemplo, meningococemia, los niveles de TNF α son altos y se correlacionan con la mortalidad. No obstante, algunos estudios han demostrado que la frecuencia de una respuesta inflamatoria sistémica exagerada es menor de lo que originalmente se pensó.

¿Bloquear el SIRS?

Aunque las citocinas se consideran culpables, también tienen efectos beneficiosos en sepsis:

- Estudios en modelos animales de peritonitis demostraron que bloqueando TNF α empeoraba la sobrevida.
- La inmunoterapia combinada contra TNF α y receptor de interleukina 1 β fue fatal en un modelo de sepsis y neutropenia.
- En ensayos clínicos, un antagonista de TNF α aumentó la mortalidad.
- El rol del TNF α para combatir infecciones ha sido recientemente resaltado por el hallazgo de que pacientes con artritis reumatoidea, que fueron tratados con antagonistas de TNF α , desarrollaron sepsis y otras complicaciones infecciosas.
- El debate acerca de los méritos de inhibir citocinas, en pacientes con sepsis, se ha reavivado por un ensayo reciente que indicaba que un subgrupo de pacientes con sepsis, con terapia contra TNF α , tenía mejoría en sobrevida.
- Un metanálisis de ensayos clínicos con corticoides en pacientes con sepsis mostró que altas dosis de agentes antiinflamatorios fueron perjudiciales; un subgrupo de pacientes de alrededor del 10% se benefició.



Las células del sistema inmune innato reconocen los microorganismos e inician una respuesta a través de receptores de reconocimiento llamados *toll-like* receptores (TLRs). Se han identificado mutaciones en humanos en TLR4, que pueden hacer a las personas más susceptibles a la infección.

FALLO DEL SISTEMA INMUNE

“Pacientes con sepsis tienen inmunosupresión, incluyendo una pérdida de la hipersensibilidad retardada, incapacidad para controlar la infección y predisposición a infecciones nosocomiales”. Oberholzer, A. *Shock* 2001; 16; 83.

Una de las razones del fallo de la estrategia antiinflamatoria en pacientes con sepsis puede deberse a que el síndrome cambie con el transcurso del tiempo. Inicialmente, la sepsis puede ser caracterizada por un aumento de mediadores inflamatorios, pero cuando persiste, hay una desviación hacia un estado de inmunosupresión antiinflamatorio. La evidencia de esta inmunosupresión deriva de estudios que muestran que, sangre entera de pacientes con sepsis estimulada por lipopolisacáridos libera menor cantidad de citocinas inflamatorias (TNF α e interleukina-1 β) que la de controles normales. La secuela adversa de esta inmunosupresión inducida por sepsis puede revertirse con la administración de interferón γ en pacientes con sepsis. Este inmuno-estimulante restaura la producción de TNF α por los macrófagos y mejora la sobrevida.

“Las células mononucleares CD4 de pacientes quemados o politraumatizados tienen niveles disminuidos de Citocinas Th1 (proinflamatorias), pero niveles aumentados de Citocinas Th2 (antiinflamatorias). Invertir esta respuesta mejora la sobrevida”. Opal, SM. *Chest* 2000; 117: 1162-72.

Mecanismo de la inmunosupresión en sepsis

■ **Desviación a citocinas antiinflamatorias:** Los CD4 activados están programados para secretar citocinas en dos perfiles distintos y antagónicos. Los linfocitos T *helper* tipo 1 (Th1) secretan citocinas con propiedades inflamatorias, tales como TNF α , interferón γ e interleukina 2 y los linfocitos T *helper* tipo 2 (Th2) secretan citocinas con propiedades antiinflamatorias, por ejemplo, interleukina 4 e interleukina 10. Los factores que determinan si los linfocitos CD4 tendrán respuestas Th1 ó Th2 son desconocidos y pueden estar influidos por el tipo de patógeno, por el tamaño del inóculo bacteriano y por el sitio de infección. Otros estudios han demostrado que los niveles de interleukina 10 están aumentados en pacientes con sepsis y que estos niveles predicen mortalidad.

■ **Anergia:** Es un estado de falta de respuesta a antígenos. Las células T son anérgicas cuando no proliferan o secretan citocinas en respuesta a sus antígenos específicos. Heidecke y col. examinaron la función de las células T en pacientes con peritonitis y encontraron que tenían una función Th1 disminuida sin aumento de citocinas Th2, hecho consistente con anergia. La proliferación defectiva de células T y secreción de citocinas se correlaciona con mortalidad. Pacientes quemados o politraumatizados tiene niveles reducidos de células T circulantes y las células T están anérgicas. La muerte celular por apoptosis puede inducir anergia en sepsis. Aunque la creencia tradicional era que las células mueren por necrosis, trabajos recientes han demostrado que las células pueden morir por apoptosis (muerte celular genéticamente programada). En apoptosis, las células se suicidan por la activación

de proteasas que las desarman. Gran número de linfocitos y células epiteliales gastrointestinales mueren por apoptosis durante la sepsis. Un mecanismo potencial de apoptosis de linfocitos puede estar inducido por la liberación de glucocorticoides endógenos, a la que se llega por el estrés. El tipo de muerte celular determina la función inmunológica de las células inmunes sobrevivientes. Las células apoptóticas inducen anergia o citokinas antiinflamatorias que alteran la respuesta a los patógenos, mientras que las células necróticas causan estimulación inmune y aumentan la defensa antimicrobiana.

■ **Muerte de células inmunes:** Autopsias de personas que mueren de sepsis mostraron que éstas sufren una profunda y progresiva pérdida de células inducida por apoptosis del sistema inmune adaptativo. Aunque no hay pérdida de células T CD8, células *killer* naturales o macrófagos, en sepsis disminuyen de forma notable las células B, CD4 y células dendríticas foliculares. La pérdida de linfocitos y células dendríticas fue especialmente importante, debido a que ocurrió durante infecciones graves, cuando podría esperarse una expansión clonal de los linfocitos. La magnitud de la pérdida inducida por apoptosis de linfocitos durante sepsis fue aparente al examinar el recuento circulante de éstos. En un estudio, 15 de 19 pacientes con sepsis tenían recuento absoluto de linfocitos por debajo del límite inferior de la media normal. La pérdida de linfocitos B, CD4 y células dendríticas disminuye la producción de anticuerpos, activación de macrófagos y presentación de antígeno.

La importancia potencial de la depleción de linfocitos queda ilustrada por estudios en animales que muestran que la prevención de apoptosis de linfocitos mejora la probabilidad de supervivencia.

Munford y Pugin sostienen que fuera de los tejidos afectados predomina la respuesta antiinflamatoria sistémica.

Heidecke y col. reportaron que la inmunosupresión fue evidente al comienzo de la sepsis, sugiriendo una respuesta hipoinmune. *N Engl J Med* enero 2003; 348: 2.

Weighardt sostiene que la sepsis posoperatoria estuvo asociada con el comienzo inmediato de defectos en la producción, tanto de citokinas inflamatorias como antiinflamatorias, por los monocitos.

La inmunosupresión fue la respuesta primaria y no la respuesta compensatoria a la sepsis. *N Engl J Med* enero 2003; 348: 2.

Después de esta revisión acerca de cuál es la respuesta que predomina, llegamos a la conclusión de que es una forma variable de responder distintos pacientes a un mismo estímulo, si bien nos quedamos con la siguiente definición:

“Hay una respuesta secuencial, con una marcada inflamación inicial, seguida por inmunosupresión”. Hoberholzer, *Shock* 2001; 16: 83-96.

Está claro que la suposición de que bloqueando la respuesta inflamatoria se previene la posibilidad de avance del proceso séptico queda descartada. Los estudios y drogas experimentadas para tal fin han conducido un rotundo fracaso y demuestran la fragilidad de atacar la respuesta natural a una noxa.



Lecturas sugeridas

- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. *Crit. Care Med.* American Colleges, CCM, 1992.
- Pittet D, S Rangel-Frausto. “Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis, and septic shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients”. *JAMA* 1994; 271:1598-1601.
- Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. *Terapia intensiva* 4ª ed. Buenos Aires: Panamericana, 2007.
- Vincent, JL. *Intensive Care Medicine. Anual update 2005*. Alemania: Springer Science y Business Media Inc; 2005.

2 SEPSIS

CONSENSO 2002

En diciembre del 2001 se reúnen nuevamente diferentes asociaciones científicas del mundo entero, en Washington DC, con el propósito de revisar lo enunciado en el Consenso de 1991, habida cuenta de que habían pasado 10 años y numerosos trabajos de investigación sobre el tema. Los participantes fueron:

- SCCM
- *The European Society of Intensive Care*
- *The American College of Chest Physicians*
- *The American Thoracic Society*
- *The Surgical Infections Society*

Las distintas comisiones se dividieron en cinco subgrupos de la siguiente manera:

- A) Signos y Síntomas
- B) Marcadores celulares
- C) Citokinas
- D) Datos microbiológicos
- E) Parámetros de coagulación

Es importante destacar que por primera vez se propone el tema de la coagulación, ya que gran parte de los temas que encaremos de aquí en más tienen relación directa con este ítem muy importante en la actualidad.

SIRS

“El concepto de SIRS es válido en la medida en que una respuesta inflamatoria sistémica puede ser activada por condiciones infecciosas y no infecciosas. Sin embargo los criterios del 92 son demasiado inespecíficos para diagnosticar una causa para el síndrome o en identificar un patrón de respuesta del huésped”.

Se propone profundizar el desarrollo de parámetros bioquímicos y clínicos que sirvan para darle mayor especificidad y sensibilidad a la definición de SIRS.

Los hallazgos bioquímicos aún en estudio y que podrían incorporarse son:

- IL-6
- Adrenomedulina
- CD14 soluble
- Fosfolipasa extracelular A2
- PCR

En el futuro, tal vez pueda decirse que hay inflamación cuando las concentraciones de IL-6, procalcitonina o PCR estén elevadas. Actualmente ningún estudio prospectivo soporta esta conclusión.

En cuanto a la clínica del paciente con sepsis se incorporan algunos parámetros significativos. Un paciente infectado *parece* séptico cuando presenta:

- Inestabilidad hemodinámica
- Hipoxemia arterial
- Oliguria
- Trastornos de la coagulación
- Test de función hepática alterados

La revisión de las variables generales que dan origen a la definición de SIRS sufrieron algunas modificaciones menores y se incorpora el concepto de desviación estándar para ajustar valores a edad del paciente.

Variables generales

Alteración del estado mental
 Edema significativo o balance (+)
 Hiperglucemia en ausencia de diabetes
 Fiebre > de 38,3°C
 Hipotermia T < 36°C
 FC > 90'/min ó > 2 DS por edad
 Taquipnea

Variables inflamatorias

Leucocitos > 12 000 ó < 4 000
 Recuento normal con más de 10% de inmaduros
 PCR > 2 DS del valor normal
 Procalcitonina > 2 DS del valor normal

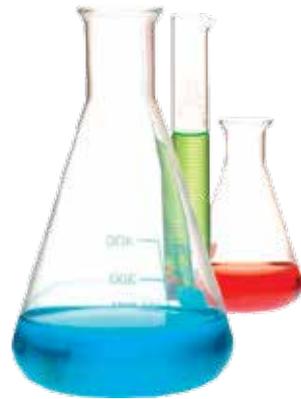
Variables hemodinámicas

TA sistólica < 90 mmHg
 TAM < 60 ó descenso de la TA > a 40 mmHg en adultos
 Saturación venosa mixta de O₂ > 70%
 Índice cardíaco > 3,5 l/min/m²

En el tema disfunción de órganos, si bien el consenso apoya los distintos parámetros que componen los variados *scores* que se usan actualmente –tales como Marshall, SOFA, etc.– da precisiones en cuanto a disfunción de órganos como los que veremos a continuación.

Variables de disfunción de órganos

Pafi < 300
 Diuresis horaria < 0,5 ml/kg/hora
 Aumento de la creatinina > 0,5 mg/dl
 RIN > 1,5 ó aPTT > 60"
 Íleo
 Rto. de plaquetas < 100 000
 Bilirrubina total > 4 mg/dl



Disfunción respiratoria

Se verifica mediante:

$$\text{Pafi} = \frac{\text{pO}_2 \text{ a}}{\text{Fi O}_2} \text{ (presión parcial de O}_2 \text{ arterial)}$$

Fi O₂ (fracción inspirada de O₂)

Ejemplo:

PO₂ de 80 mmHg, aspirando aire ambiente nos da una pafi de \cong 400

$$\frac{\text{PO}_2 \text{ a } 80}{\text{FiO}_2 0,21} = 400$$

FiO₂ 0,21

La presión parcial de O₂ arterial medida por gasometría dividida por la fracción inspirada de O₂ que tiene el paciente en ese momento. Como sabemos, cuando se respira aire ambiente la fiO₂ es del 21%, también puede estar con una máscara al 28 ó 30%. El respirador puede enviar oxígeno desde el 40 al 100% de pureza.

Se debe informar con el resultado de la gasometría la fiO₂ que tiene el paciente al momento de la extracción de sangre.

Veamos qué pasaría si el paciente estuviera con oxígeno puro al 100% y nos diera un pO₂ a normal de 80 mmHg; el resultado sería una pafi de 80, claramente patológica, ya que el valor normal es $>$ 300.

La disfunción respiratoria es un campo que, con la introducción de respiradores modernos y el concepto de oxigenación temprana, ha tenido un gran avance.

Disfunción renal

La disfunción renal se puede medir a través de la diuresis horaria. Si ésta es menor a 0,5 ml/kg/hora medida en dos horas consecutivas, es un aviso importante para forzar la diuresis por drogas porque el paciente presenta disfunción renal.

Un paciente de 80 kg de peso, según el cálculo, debería orinar más de 40 ml x hora, alrededor de 1000 ml x día.

Si bien se decía que la creatinina mayor de 2 mg/dl es disfunción renal, el Consenso incorpora el valor peso corporal, que permite entonces corregir de acuerdo a la edad y masa corporal del paciente. El aumento de creatinina en sangre $>$ 0,5 mg/dl del valor normal es indicio claro de disfunción renal.

Disfunción hematológica

Los valores hematológicos de disfunción pasan por el recuento de plaquetas que, según se ha demostrado, tienen distinto valor predictivo en cuanto a mortalidad se refiere si la disfunción se produce en neonatos o en adultos. En los primeros, plaquetas por debajo de 100 000 reflejan severidad del cuadro séptico.

Los defectos de coagulación de vital trascendencia en el desarrollo de la gravedad en sepsis, muchas veces no se reflejan en un coagulograma básico y deberían hacerse pruebas más sensibles.

El aumento del RIN mayor a 1,5 ó el APTT mayor a 60 segundos reflejan un daño muy superior al que estos parámetros sugieren.

Disfunción hepática

El aumento de la bilirrubina en sangre se toma como el principal parámetro de disfunción hepática; las nuevas recomendaciones elevan el valor de la bilirrubina a más de 4 mg/dl como un indicador cierto. Recordemos que hace un tiempo los *scores* de gravedad, como Marshall, le ponían puntaje a valores por arriba de 2 mg/dl.

Numerosos trabajos sitúan al hígado como el motor del SDOM.

Si bien es cierto que la disfunción hepática es extremadamente común, es también un hecho comprobado que se ha mejorado muchísimo en prevenir la disfunción renal, forzando la diuresis tempranamente, con alimentación precoz que mejora la filtración glomerular, etc.

Disfunción neurológica

El estado neurológico del paciente se mide por la escala de Glasgow. Ésta toma en cuenta parámetros tales como apertura espontánea palpebral, reacción al dolor, entendimiento de órdenes simples, etc. Se asigna puntaje decreciente en la medida que no se cumplan algunos de los ítems a valorar. El valor normal es 15 puntos.

Disfunción intestinal

Íleo metabólico o mecánico, hemorragia digestiva, isquemia intestinal, colecistitis alitiásica, etc. son parámetros tomados en cuenta para configurar una disfunción intestinal, es conocido que el intestino es el órgano centinela de la falta de oxigenación tisular.

Disfunción del sistema inmune

En un trabajo de Hall y col. publicado en *CCM* de diciembre del 2000, se expresa: “la producción de TNF menor a 200 pg/ml define la parálisis inmune en niños con SDOM y está asociada con aumento de la mortalidad e incremento del riesgo de desarrollar super infecciones”.

Disfunción endocrina

Poldeman y col. publican “la incidencia de insuficiencia adrenocortical en SDOM es del 28 al 85%”. Trataremos este tema en el capítulo correspondiente.

Los pacientes con sepsis severa o shock séptico presentan una disminución de los niveles en sangre de la hormona hipofisiaria vasopresina, lo que explicaría de alguna forma la llamada hipotensión refractaria a los vasopresores.



Variables de perfusión tisular

Hiperlactatemia > 1 mmol/l

Llenado capilar lento o livideces

Lactato

Nuevamente se agrega una variable que es muy usada desde los 90, la medición de lactato en sangre. Si bien sus resultados han tenido vaivenes de aceptación distinta, hay quienes aportan datos positivos y algunos datos negativos; no se puede negar su importancia y por eso la inclusión en el dictamen final del consenso de Washington.

El lactato es un marcador de hipoxia tisular importante por lo siguiente:

- a) Es un marcador de metabolismo anaerobio.
- b) Es muy sensible a los cambios en la disponibilidad de oxígeno (DO₂) que llega a la célula.
- c) Es relativamente fácil de medir con electrodos, al mismo tiempo que los gases sanguíneos, lo que ayuda a su interpretación.

Tiene muchos detractores que argumentan:

- a) No indica hipoxia regional, es decir, que uno o más órganos pueden estar sufriendo y eso no reflejarse en el lactato total que es el dato de todos los tejidos.
- b) Sería más conveniente medir, por ejemplo, sufrimiento de la mucosa gástrica mediante tonometría.
- c) Debería medirse lactato regional, por ejemplo, de la arteria hepática o seno coronario.
- d) Es un excelente marcador de hipoxia tisular en shock hipovolémico y malo en shock séptico. Esto se explica porque el shock séptico es un fenómeno hiperdinámico que cursa con volumen minuto normal o aumentado, por lo que no se afecta la DO₂ (disponibilidad de oxígeno), cuya fórmula es la siguiente:

$$\text{DO}_2 = \text{Volumen minuto} \times \text{Contenido arterial de oxígeno} \times 10$$

El contenido arterial de O₂ está influido mayoritariamente por la hemoglobina. Su fórmula es la siguiente:

$$\text{CaO}_2 = (1,34 \times \text{Hb} \times \text{SaO}_2) + (0,003 \times \text{PaO}_2)$$

De ahí que al caer en el shock hipovolémico, tanto el volumen minuto como la hemoglobina, el valor de DO₂ caiga significativamente y la hiperlactatemia lo refleje.

Cuando la DO₂ es menor a 600 ml/min/m², la célula sufre hipoxia tisular, produce ácido láctico y hay acidosis. A medida que va cayendo la DO₂, la célula aumenta el cociente de extracción de O₂, que es la fracción de captación de oxígeno a partir de la microcirculación, para mantener su necesidad. Esto mantiene el consumo de O₂ (VO₂) estable. Cuando el valor de DO₂ baja de 300 ml/min/m², se entra en metabolismo anaerobio irreversible, causando la acidosis láctica problemas de oxigenación y también energéticos, ya que una molécula de glucosa en el ciclo de Krebs aeróbico (piruvato) produce 38 ATP, mientras que la misma glucosa en el ciclo anaeróbico (lactato) produce 2 ATP.

Los niveles elevados de lactato indican que el VO₂ es inferior a la tasa metabólica, por lo que hay que disminuir ésta o aumentar el VO₂.

Si el lactato es menor a 4 mmol/l se puede esperar; cuando es superior, se reduce la tasa metabólica o el gasto energético, por ejemplo con sedación, o se aumenta el VO₂; esto se puede hacer aumentando la DO₂ (con sangre o el índice cardíaco con drogas inotrópicas). Si el consumo celular no aumenta, cuando el volumen es suficiente y el índice cardíaco es elevado, el pronóstico es malo y el lactato seguirá incrementándose.

De todas formas la medición de lactatemia es un índice para no despreciar cuando está elevado, y de poca utilidad cuando es normal.

Mencionaremos a continuación algunos trabajos sobre el tema.

Lactato y Shock séptico

El Lactato no estaría relacionado con la variabilidad en el tiempo del IC, VO₂, DO₂ en el Shock séptico. Podría utilizarse como un marcador bioquímico de hipoxia tisular. Hospital San Roque y Facultad de Cs. Químicas. Univ. Católica de Córdoba. Sati, 1998.

Valores basales y mediciones seriadas de Lactato en sangre predicen el curso del shock séptico y el subsecuente SDOM.

El Lactime (tiempo durante el cual el lactato se mantiene por arriba de 2 mmol/l) en sobrevivientes es significativamente menor que en fallecidos. Bakker J, JL Vincent. *American J. Surgery* 1996; 171: 221-6.

El nivel de lactato arterial es un indicador de pérdida sanguínea después de trauma penetrante más fuerte que el déficit de base o variables hemodinámicas derivadas del O_2 .

La confiabilidad del lactato depende del tiempo transcurrido después de la injuria y otros factores, además de la hipoxia tisular. Mooney, C. University of Tennessee, Memphis TN. *CC Med*. January 1999.

Lactato sanguíneo mayor de 2 mmol puede reflejar déficit de O_2 y puede ser usado como marcador de hipoperfusión durante CPB, permitiendo una intervención intraoperatoria precoz, y también como índice pronóstico en CCV. Biagas, K. Yale University, *Crit Care Med*, 1999; 27.

La inhabilidad para depurar el lactato en las primeras 48 hs. de una quemadura grave con los mismos parámetros de resucitación (diuresis > 30 ml/h y PAM > 70 torr) resulta una diferencia significativa entre el número de sobrevivientes y fallecidos. Jeng, JC. Abstract for *Am Burns Ass*, Albuquerque, 1997.

La medición de lactato en sangre mayor a 4 mmol/l, 12 hs. después de un infarto complicado con Insuficiencia cardíaca o Shock cardiogénico, es un indicador pronóstico de mortalidad. Henning, RJ. *Circulatory Shock* 1982; 9: 307-315.

Lactato y pHi

Hiperlactacidemia y pHi son marcadores no confiables de hipoperfusión tisular; el lactato, por inespecífico, y el pHi, porque está acoplado matemáticamente al balance ácido-base sistémico.

Sin embargo, aunque la hiperlactacidemia es inespecífica de hipoperfusión, parece ser un marcador muy importante de distrés tisular.

A pesar de todo, nosotros continuamos monitoreando lactato, dado que provee un alerta imperdible de un desastre en curso que no puede ser ignorado. Kellum, J. University of Pittsburgh *Crit Care Med*. 26, 1998.

En nuestra experiencia, la medición de lactato es muy útil para establecer metas de lo que se denomina resucitación con volumen del paciente en shock. Si vemos que el lactato viene bajando su valor a razón de 10% hora, estamos en el buen camino, caso contrario, nos está diciendo que la estrategia de resucitación es inadecuada.

Hay que hacer la salvedad de los pacientes que tienen insuficiencia hepática, ya que el lactato se depura por el hígado; al tener este órgano afectado, demorarán más tiempo en bajar el ácido láctico acumulado.

Es muy conocido un trabajo de 1970 que medía la relación entre mortalidad y aumento del lactato en shock hipovolémico. Cuando el nivel de lactato en sangre arterial superaba los 10 mmoles/l la supervivencia era nula.

En sepsis, en cambio, la acumulación de lactato no es el resultado de hipoxia tisular sino del bloqueo de la acción de la piruvato deshidrogenasa en la mitocondria celular y su consiguiente acumulación en el citoplasma celular y luego es convertido a lactato. Por supuesto, este proceso es mucho más lento que en deficiencia circulatoria.

En relación al pHi, o intramural gástrico, éste consiste en introducir un tonómetro por sonda nasogástrica con solución fisiológica o buffer fosfato (dependiendo del aparato de gases que se use) y medir pCO₂ en ese líquido, luego de un tiempo de exposición en el estómago. Como sabemos, cuanto más pCO₂ se mida, más sufrimiento de la mucosa intestinal que genera H⁺, que son captados por el HCO₃⁻, transformados en ácido carbónico y desdoblados en CO₂ + H₂O. Simultáneamente a la muestra del tonómetro, se obtiene una muestra de sangre arterial a fin de medir HCO₃⁻ para calcular el pH.



El error que se comete es creer que el bicarbonato intestinal es igual al sanguíneo, a esto se lo ha llamado desacople matemático.

Los defensores del método dicen que el pHi es mucho más fidedigno que el lactato, en cuanto a medir hipoxia tisular, porque representa sufrimiento localizado, mientras que el lactato arterial es la suma de todos los tejidos. También es cierto que el pHi es un marcador precoz de isquemia progresiva en el transcurso de la sepsis.

Estratificación de pacientes con sepsis

Se propone utilizar en el futuro un método de estratificación nacido en base al TMN que se usa en pacientes oncológicos. Consiste en lo que se denomina **Piro**.

Sistema Piro

Permite un esquema de clasificación de sepsis tomando en cuenta:

- Predisposición
- Infección
- Respuesta
- Órgano

Estratifica pacientes sobre la base de sus condiciones **predisponentes**, la naturaleza y extensión de la **injuria** y la magnitud de la **respuesta** del huésped y el grado concomitante de disfunción de **órgano**.

Conclusiones

1. Conceptos actuales de sepsis, sepsis severa y shock séptico permanecen útiles hasta que surja mayor evidencia, que justifique alterar estas categorías que describen la respuesta del huésped a la infección, ellos deberían permanecer como fueron descriptos hace 10 años.
2. Estas definiciones no permiten la estadificación precisa o pronosticar la respuesta del huésped a la infección.
3. El SIRS permanece como concepto útil, remarcando que los criterios de 1992 son muy sensibles pero inespecíficos.
4. Una lista expandida de signos y síntomas de sepsis puede reflejar mejor la respuesta clínica a la infección.
5. Las definiciones operacionales de sepsis pueden ser refinadas y testificadas en el futuro, a medida que aumente nuestra comprensión de las características inmunológicas y bioquímicas de estas condiciones.
6. Surgirán mejoras en el manejo de pacientes con sepsis con el desarrollo de un sistema de estadificación que pueda caracterizar al síndrome en la base PIRO.

LABORATORIO INDISPENSABLE PARA PACIENTES CON SEPSIS

En experiencia personal, no debe utilizarse fórmulas leucocitarias de contadores hematológicos. El trabajo bioquímico debe ver signos en el hemograma, tales como granulaciones tóxicas, elementos inmaduros, anisoplaquetosis y morfología roja.

Se debe contar con algún indicador de alteración de la microcirculación, disminución de los factores anticoagulantes como antitrombina III, o presencia de clivaje de fibrinógeno como dímero D.

Los gases en sangre deben ser acompañados con los cationes y aniones medibles, todo en el mínimo tiempo para poder establecer el estado ácido-base del paciente. *De ser posible incluir el lactato. Por supuesto, todos los marcadores de disfunción mencionados para cada órgano, incluido el cortisol para disfunción adrenal.*

La proteína C reactiva cuantitativa sirve para ubicarse en el contexto en que estamos ya que valores muy altos (mayores a 130 mg/L) estarían indicando también problemas de daño endotelial y microvascular, ya que su presencia aumenta el estado protrombótico.

Lecturas sugeridas

- Marik PE; Zaloga GP; NORASEPT II Study Investigators. “The effect of aging on circulatory levels proinflammatory cytokines during septic shock”. *J Am Geriatr Soc.* Pittsburgh: 2001; 49:59.
- Shoemaker WC, JL Vincent. *Oxigen transpot.* Nueva York: WB Saunders, 1993.
- Shoemaker WC, HB Karam. “Therapy of shock”. *Critical Care Medicine* 1990; 18.
- Stacpoole PW. “Lactic acidosis”. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1993; 22:221-245.



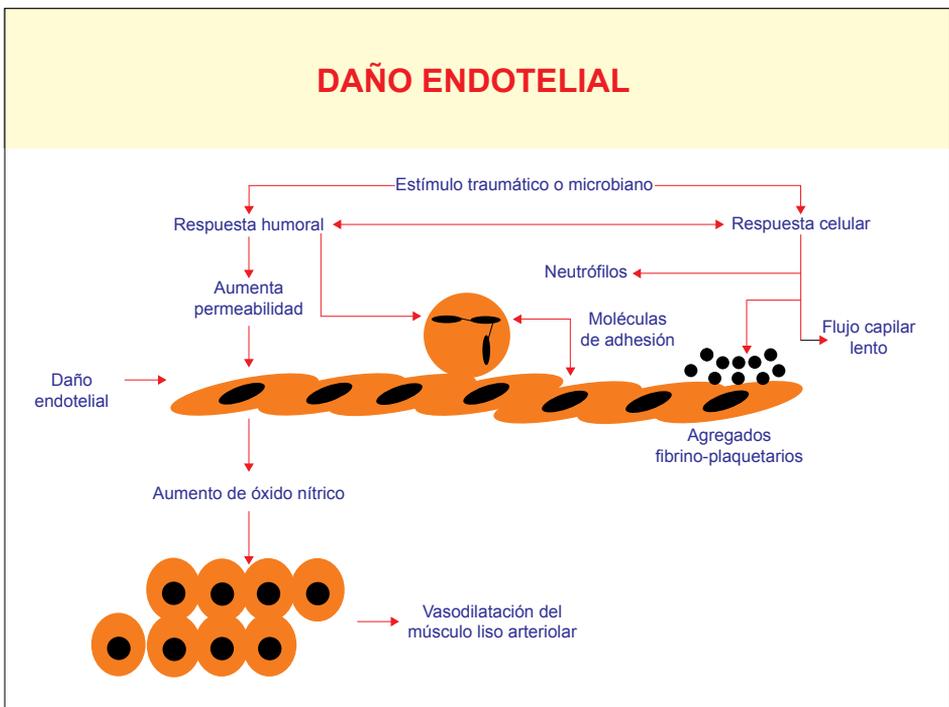
3 DAÑO ENDOTELIAL

FISIOPATOLOGÍA DEL DAÑO ENDOTELIAL

Tal vez, los avances más importantes en sepsis hayan sido:

- Comprender el mecanismo del daño endotelial producido por el fenómeno inflamatorio
- Revalorizar el papel del endotelio, conocer su función y cómo es afectada
- Las sustancias que se derivan del endotelio y tienen acción de dilatación o constricción
- Los distintos mecanismos de activación de la agregación plaquetaria y la incentivación de la cascada de la coagulación
- El papel decisivo de las células blancas, tales como neutrófilos y basófilos, en el aumento de la adhesividad y la formación de microtrombos.
- El daño endotelial y el consecuente aumento en la producción de óxido nítrico y la mayor vasodilatación del músculo liso arteriolar
- La adhesión de leucocitos al endotelio, que llegan a partir de su liberación en distintos órganos (intestino y pulmón de manera excluyente); está mediada por los receptores de membrana del endotelio (e-selectinas) y la interleukina 8. De esta manera, se ve favorecida la liberación de radicales libres y elastasas leucocitarias, provocando daño endotelial.

Veamos ahora las sustancias derivadas del endotelio que de una u otra manera intervienen en el fenómeno séptico.



Vasodilatadoras

Óxido nítrico
Factor relajador derivado del endotelio (EDRF)
Factores hiperpolarizantes
Prostaciclina
Bradikinina
Acetilcolina

Moléculas de adhesión

Molécula de adhesión celular vascular (VCAM) – 1
Molécula de adhesión celular intracelular
Selectina E

Coagulantes – Fibrinolíticos

Factor de von Willebrand
Activador del plasminógeno tisular (t-PA)
Inhibidor del activador del plasminógeno (PAI)

Vasoconstrictoras

Endotelina
Angiotensina II
Tromboxano A2

Factores de crecimiento

Factor de crecimiento del endotelio vascular
Factor de crecimiento derivado de plaquetas
Factor de crecimiento epidérmico de unión a la heparina
Factor estimulante de colonias M

Quemokinas

Proteína quimiotáctica de monocitos
Interleukina 8

SEPSIS Y COAGULACIÓN

Desde los primeros estudios hechos por Corrigan en 1968, se demostró que la activación de la coagulación se correlaciona positivamente con la aparición de shock en los pacientes con sepsis.

Se sabe hace muchísimos años que cuando se produce una ruptura de las barreras morfológicas en crustáceos y otros animales se activa de inmediato un sistema de reparación mediante la activación de la cascada de la coagulación y la respuesta inmune innata (inflamación) en forma simultánea.



Efecto de la inflamación sobre la coagulación

Como sabemos, el estado pro fibrinolítico y anticoagulante normal regido por el endotelio se ve afectado por endotoxinas o LPS bacterianas y por los mediadores de la inflamación.

Esto se traduce en la activación del sistema de coagulación pasando a un estado antifibrinolítico y procoagulante.

La coagulopatía microvascular está presente en casi todos los procesos sépticos.

Como ya hemos dicho, el sistema cuenta con sustancias pro coagulación y otras anticoagulantes, este delicado equilibrio es roto por la presencia de microorganismos o sus metabolitos, activándose entonces por vía extrínseca la cascada de la coagulación.

Factor tisular

Las citokinas inflamatorias incrementan la producción del **factor tisular** e inhiben la expresión en las células endoteliales del receptor de la proteína C y de la trombomodulina, bloqueando la activación de la vía anticoagulante de la proteína C.

El factor tisular es el principal componente del estado protrombótico; es inducido por inflamación o productos bacterianos; es una molécula con alta actividad trombótica, forma un complejo con el factor VIIa y, a partir de allí, activa la cascada de la coagulación. Por lo tanto, su incremento y la inhibición o bloqueo de las sustancias anticoagulantes garantizan la microtrombosis capilar.



Inhibidores naturales

Existe un sistema que regula la coagulación e impide la trombosis generalizada. Son los llamados inhibidores naturales que podríamos resumir en:

- A) Inhibidor del factor tisular
- B) Antitrombina III
- C) Sistema proteína C / proteína C activada
- D) Sistema fibrinolítico

El IFT inhibe los factores TF, VIIa y Xa; se sintetiza en las células endoteliales, que se encuentran en su superficie y libres en la circulación.

Es un inhibidor de la cascada extrínseca. Sus niveles son incrementados por heparina.

La antitrombina III es un inhibidor de la trombina.

Inhibe los factores XIIa, XIa y calicreína y el factor Xa en la vía común. La heparina y el heparan sulfato de la superficie endotelial activan la ATIII.

Los complejos de trombina-trombomodulina se unen a la proteína C activándola y provocando la unión de la PC activada a la proteína S e inactivando el factor VIIIa y Va.

La PC activada limita la formación de trombina y regula en menos la activación de la coagulación, también inhibe al inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-I) y facilita la fibrinólisis

Debido a la aparición en el mercado farmacéutico de una droga llamada *drotrecogin alfa*, cuyo mecanismo de acción consiste en incrementar la proteína C y su complejo activado y gracias a su administración, se han reportado trabajos que anuncian una disminución en la mortalidad en pacientes con sepsis severa y shock séptico.

Es de desear, entonces, que el laboratorio de terapia pueda demostrar que el estado protrombótico está presente en estos pacientes.

La determinación de antitrombina III, dímero D y proteína C probablemente sea un aporte esencial del laboratorio para el diagnóstico del estado microcirculatorio.

Es necesario destacar que el coagulograma básico no es alterado, en la mayoría de los casos, al comienzo del proceso. Su alteración no hace más que confirmar, en forma algo tardía, una disfunción hematológica como consecuencia del cuadro séptico.

Los mediadores proinflamatorios y los reactantes de fase aguda, tales como la PCR y la alfa 1 antitripsina, contribuyen al estado protrombótico porque destruyen la proteína C.

También la PCR de fase aguda aumenta el Factor tisular.

El laboratorio de hemostasia deberá contar con la determinación de proteína C en el futuro debido a que es un marcador que persiste en el tiempo mientras dure el estado séptico.

Desequilibrio de la hemostasia en sepsis

Podemos encontrar:

- Trombocitopenia
- Aumento de PDF y dímero D, que son marcadores de la coagulopatía microvascular
- El complemento C4b se une a la proteína S disminuyendo su actividad
- El 85% de los pacientes con sepsis severa presentan déficit de proteína C.
- En el 100% de los casos hay elevación de los niveles de dímero D.
- La deficiencia de la proteína C en la sepsis persiste en el curso de la enfermedad.
- Hay una rápida disminución de ATIII.
- El 90% de los pacientes presenta coagulograma básico normal.



Lecturas sugeridas

- De Backer, D *et al.* "Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis". *Am J Respir Crit. Care* 2002; 166: 98-104.
- Opal SM, CT Esmon. "Funcional relationships between coagulation and the innate immune response and their respective roles in the pathogenesis of sepsis". *Critical Care* 2003; 7: 23-38.

4 SÍNDROME DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA MÚLTIPLE

A consecuencia de lo visto anteriormente, este síndrome es muy común en las salas de terapia intensiva. Como todo síndrome, reconoce varios orígenes y epidemiología diversa que pasaremos a detallar.

EPIDEMIOLOGÍA DEL SDOM

- *Sepsis - SIRS*
- *Shock y prolongada hipotensión*
- *Trauma*
- *Infarto mesentérico*
- *Disfunción hepática*
- *Edad avanzada*
- *Alcoholismo*

Es evidente que en la epidemiología del SDOM predomina la sepsis como una de sus principales causas. Y fundamentalmente se explica por el daño endotelial anteriormente descrito, los trastornos en la disponibilidad de oxígeno que llega a la célula como consecuencia de hipoxia tisular, metabolismo anaerobio, microtrombosis e hipoxia citopática.

No podemos negar que el shock es quizás la más impactante de las causas de SDOM. La isquemia o falta de perfusión intestinal aumenta la permeabilidad a bacterias y endotoxinas bacterianas hacia la circulación y el sistema linfático.

Este mecanismo mantiene el SDOM y lo perpetúa.

La translocación de endotoxinas bacterianas activa a los macrófagos y éstos responden produciendo más citokinas proinflamatorias. Una de ellas, el FNT, actúa sobre el miocardio deprimiéndolo, lleva a más hipotensión arterial y profundización del shock y, por ende, del SDOM.

Como en todo proceso inflamatorio, la intensidad de la noxa aporta un indicio de la gravedad del cuadro y es así como un politraumatismo grave libera mayor cantidad de mediadores proinflamatorios, un infarto mesentérico libera enormes cantidades de endotoxinas de bacterias intestinales a la circulación, lo mismo en estados crónicos como la edad avanzada y el alcoholismo.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

- *Injuria celular primaria*
- *Hipoxia tisular*
- *Isquemia/Reperfusión*
- *Microagregación y/o CID*
- *Injuria celular endotelial difusa*
- *Factores humorales e inflamatorios circulantes*

- Malnutrición proteíno-calórica
- Traslocación de toxinas bacterianas
- Efectos adversos del tratamiento o medicación
- Glóbulos rojos defectuosos

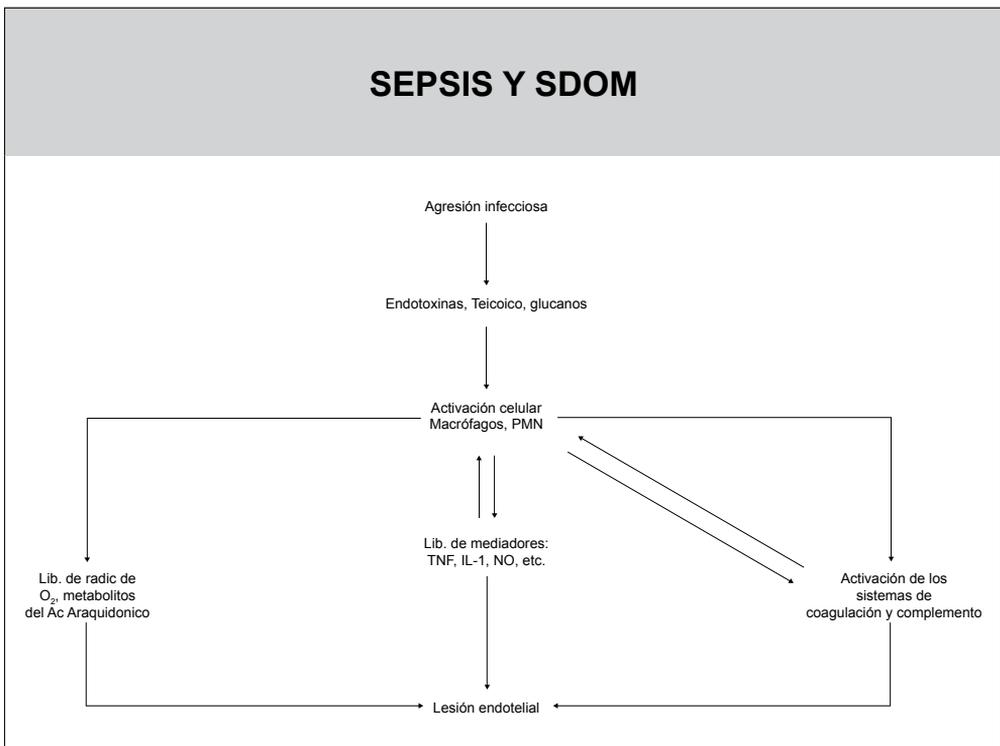
En terapia intensiva, desde hace muchos años, se sabe que cuando un paciente ha sufrido una disminución de sus metabolismos básicos por distintas causas (hipotensión prolongada, hipovolemia, shock, pérdida de las barreras antibacterianas, etc.), aunque recupere sus signos vitales a valores normales, el estado precedente *se paga*, y como el organismo privilegia órganos clave como el cerebro y el corazón, los demás órganos, como riñón, hígado, piel, intestino, etc., sufren las consecuencias entrando en disfunción.

Se agrega el concepto de glóbulos rojos defectuosos (más del tiempo aconsejado en refrigerador), que pueden ocasionar microtrombosis capilar y reducir la DO₂ que llega a las células.

Es interesante destacar que algunos investigadores actuales sostienen que los estados de disfunción son muchas veces reversibles, es decir, que la célula reduce al mínimo su metabolismo y su consumo de O₂ para adaptarse a un estado de agresión celular.

“Nosotros creemos que muchas disfunciones de órganos en sepsis pueden explicarse por **hibernación celular**, como ocurre durante la isquemia cardiaca”. Fink, M. *New EJ* 2002; 282: 1082-91.

HIPOXIA CELULAR



La falta de disponibilidad de O_2 por parte de las células se explicaba fundamentalmente por las siguientes causas:

- pO_2 a bajo (hipoxemia)
- Baja concentración de hemoglobina (anemia)
- Hipoperfusión microvascular

Como la DO_2 (disponibilidad de oxígeno) es igual a:

Volumen minuto x Contenido arterial de oxígeno x 10

Y el $Ca O_2$ es prácticamente dependiente de la hemoglobina. El concepto es que la hipoxia celular se da cuando se ven afectadas estas dos variables: Hb y Volumen minuto, es decir, cuando el paciente presenta shock hipovolémico o cardiogénico, o patologías cardíacas que hagan caer el índice cardíaco.

Como la sepsis es un fenómeno hiperdinámico, que cursa con volumen minuto normal o aumentado y con Hb normal, y a pesar de que el corazón se ve disminuido en su función por el llamado Factor depresor del miocardio, que provoca una disfunción biventricular reversible, se hace difícil explicar la magnitud de la hipoxia celular en casos de sepsis severa y shock séptico, solamente por la disminución del aporte de oxígeno a la célula.

En el año 2001 se demuestra que hay un mecanismo de hipoxia celular, independiente de la disponibilidad de O_2 que se transporta. Este proceso se describe como la incapacidad de la célula para utilizar el oxígeno.

Por diversos factores, la célula sufre —a nivel mitocondrial y de su cadena respiratoria— desacoples que conducen a la mala utilización del oxígeno. Tal vez el más importante sea que el óxido nítrico, generado en grandes cantidades por el endotelio dañado, toma el oxígeno transformándose en un peróxido e impidiendo que sea utilizado en la cadena respiratoria celular.

A estos mecanismos celulares se los denomina actualmente **hipoxia citopática**.

La patología de la aparición de hipoxia citopática pueden resumirse en:

- Función mitocondrial alterada
- Respiración mitocondrial alterada
- Inactivación de piruvato deshidrogenada
- Inhibición de la respiración mitocondrial por el óxido nítrico y peroxinitrito
- Desacople de la fosforilación oxidativa
- Activación de poly (ADP-Ribosyl) polimerasa
- Supresión metabólica con disminución de la producción de ATP y consiguiente disminución de su utilización para mantener su concentración normal

Fink, de la Universidad de Pittsburg, publicó en *CC Clinic* en 2001: “Varias líneas de evidencia soportan el concepto de que la energética celular está alterada en sepsis, NO debido a una perfusión tisular inadecuada sino, más bien, debido a una alteración de la respiración mitocondrial y/o desacople de la misma. Es decir, que la disfunción de órganos en la sepsis podría ocurrir como consecuencia de hipoxia citopática”.

Los tratamientos experimentales de endotoxemias en ratas, en base a la inhibición de la óxido nítrico sintetasa, han resultado exitosos y refuerzan esta teoría.

SCORES DE DISFUNCIÓN

Desde siempre, el hombre ha intentado cuantificar gravedad en el paciente crítico para poder predecir con números su perspectiva de vida, también con fines investigativos, para agrupar pacientes con similares características. Es así como nacen *scores* de gravedad al ingreso del paciente a la unidad de cuidados intensivos. Estos *scores* ponen números a distintos parámetros clínicos y laboratoriales, números que van aumentando en la medida en que el cuadro es de mayor severidad.

Existen actualmente en Argentina *scores* como el APACHE II, que son obligatorios al ingreso del paciente a UTI.

Uno de los *scores* precursores en ese sentido, que ayudó a cuantificar disfunciones orgánicas con parámetros clínicos y de laboratorio, fue el de Marshall, que tuvo vigencia algunos años y luego sufrió numerosas modificaciones.

Como se ve, Marshall clasificaba 6 sistemas orgánicos y, si era normal el indicador elegido, le ponía valor 0; a medida que las disfunciones se profundizaban, el valor aumentaba teniendo como máximo 4 puntos por sistema.

La mayoría de los *scores* que vinieron después conservaron el modo de describir una disfunción –bilirrubina para hígado, creatinina para renal, escala de Glasgow para neurológica, plaquetas para hematológica, pafi para respiratoria. La disfunción cardiovascular, en principio, se hizo en base a Lactato, pero luego se cambió a parámetros de Frecuencia cardíaca y PAM (presión arterial media).

Numerosos trabajos reforzaron la estrategia de los *scores* de gravedad.

Hoy podemos predecir probabilidad de días de estadía en UTI, mortalidad estimada, costos, etc.

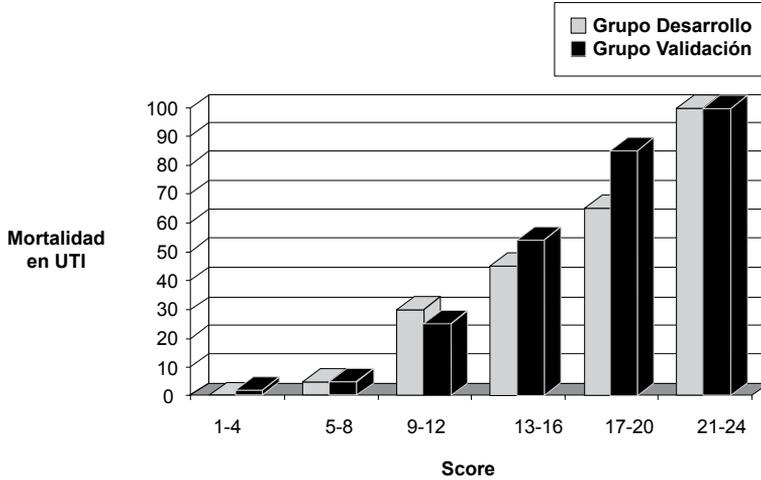
En el siguiente trabajo vemos cómo es la mortalidad de acuerdo al *score* de Marshall original en un grupo de validación.

Hoy, en la República Argentina, se usa mayoritariamente el *score* llamado **SOFA**. En disfunción renal, el SOFA agrega el volumen urinario a la determinación de creatinina. En disfunción cardiovascular agrega concentración de drogas vasoactivas y dosis de las mismas.



SCORE DE MARSHALL					
Sistema	Score				
Orgánico	0	1	2	3	4
Respiratorio PO ₂ / Fi O ₂	> 300	226-300	151-225	76-150	< 75
Renal Cr. μmol/ L	< 100	101-200	201-350	351-500	> 500
Hepático Bi. μmol/L	< 20	21-60	61-120	121-240	> 240
Cardiovascular PAR - FaP	< 10	10.1-15	15.1- 20	20.1-30	> 30
Hematológico Pla. 1000/ml	> 120	81-120	51-80	21-50	< 20
Neurológico Glasgow	15	13-14	10-12	7-9	< 6

SCORE DE DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA



SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

Puntaje SOFA	0	1	2	3	4
Respiratorio PaO ₂ / Fi O ₂	>400	<400	<300	<200 en ARM	<100
Plaquetas	>150 000	<150 000	<100 000	<50 000	<20 000
Bilirrub.	<1,2 mg/dl	1,2-1,9	2-5,9	6-11,9	>12
Cardiovascular	PAM >70	PAM <70	Dopamina <5 o Dobuta.	Dopamina >5 ó Adre <0,1	Dopamina >15 ó Adre >0,1
Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Función renal Creatinina	<1,2 mg	1,2-1,9	2-3,4	3,5-4,9 ó <500	>5 ó <200
Vol. Urinario				ml/día	ml/día

SDOM EVALUADO POR SOFA						
STI. Hospital San Martín Corrientes - Sati 2000						
	n	Con SDOM	SOFA Prom.	APACHE II Prom.	Estadía en UTI Prom.	Mortalidad
Grupo A	67	59 88%	4,1 (2,8)	13	10,2 días	20 29,8%
Grupo B	39	38 97,4%	6,2 (3,5)	17	16 días p <0,05	17 (43%) (p <0,05)
Total	106	97 91,5%	5 (3,5)	15,9	12,1 días	37 (34%)

Los *scores* que se utilizan en el mundo son muchos y nos permiten cuantificar daño orgánico. Es imprescindible valorizar daño en cualquier trabajo de investigación.

En este trabajo se evalúan días de estadía en UTI y mortalidad, en dos grupos con distintos *scores* de gravedad; los que tenían un SOFA más alto (grupo B) tuvieron una mortalidad de 43% y 16 días de estadía promedio, mientras en los que tenían SOFA más bajo la mortalidad era del 29,8% y la estadía de 10,2 días.

Otros *scores* de gravedad utilizados son el APACHE II, III o IV, este último es reciente, se remonta sólo a 2006. Se basan en determinar gravedad o predecir riesgo. El II es el más usado en nuestras UTI. Consta de 12 variables con rangos anormales altos o bajos, se asignan puntos por antecedentes, por ejemplo 5 puntos si el ingreso es de causa clínica ó 2 puntos si es causa quirúrgica programada.

Las variables a tener en cuenta son: temperatura rectal; PAM (presión arterial media); frecuencia cardíaca; frecuencia respiratoria; oxigenación A-a si está en ARM o PO2 con FI O₂ < 0,5; pH arterial; Na, K creatinina; hematocrito; leucocitos; Glasgow y edad.

Hay otro *score* utilizado como medida de intervención terapéutica llamado TISS 28, que mide la intensidad del tratamiento administrado; se usa para seleccionar criterios de externación a otra sala y también para evaluar trabajo de enfermería.



Lectura sugerida

- Giuffre A, P Sarti. "On the mechanism of inhibition of cytochrome c oxidase by nitric oxide". *J. Biol Chem* 2000; 271.

5 CLAVES PARA EL DIAGNÓSTICO E INTERPRETACIÓN DEL ÁCIDO BASE

pH

pH es = - el logaritmo de la concentración de hidrogeniones

pH	6,90	7,10	7,40	7,55	7,65
H+	126	79	40	28	22

Un pH de 7,40 representa una concentración de hidrogeniones de 40 nanomoles lo que significa concentraciones un millón de veces más pequeñas que la concentración de Ca, K, Cl, etc.

Un pH de 7,10 es casi el doble de la concentración normal de hidrogeniones (79 nmol/l).

Hay que recordar la regla del 80%. Consiste en multiplicar por 0,8 cada vez que aumenta en 0,1 el pH. Para transformar valores de pH en concentración de H⁺ en nanomoles por litro, es necesario recordar que un pH de 7,40 corresponde a 40 nmol/l, cada cambio de 0,10 en el pH en más significará una disminución de H⁺ que podemos calcular así:

$$\text{pH} = 7,50 = 40 \times 0,8 = 32 \text{ nmol/l}$$

Al revés, cada cambio de 0,10 en menos, sería:

$$\text{pH} = 7,30 = 40 \times 1,25 = 50 \text{ nmol/l}$$

Y así tantas veces como sea necesario; si queremos saber la concentración de H de un pH de 7,60 multiplicamos $40 \times 0,8 \times 0,8 = 25$

Debido a que la concentración de ácidos es la que aportan los iones hidrógenos y estos los que dan el resultado final de pH, veremos de dónde salen estos ácidos en el organismo.

La concentración de hidrogeniones

La [H⁺] tiene vital importancia en el desarrollo de distintos pasos metabólicos actuando sobre enzimas y otras moléculas.

El tamaño de los iones hidronio y su fuerte atracción por las porciones negativas de las proteínas hacen del mantenimiento de un estricto control del pH una causa de importancia capital.

Fuentes de ácidos

Ácidos volátiles

La unión del CO₂ con el agua produce un ácido débil, el ácido carbónico, que se desdobra en bicarbonato e hidrógeno.



Ácidos fijos

Los ácidos fijos son producidos por el metabolismo de proteínas, hidratos de carbono y grasas.

- Residuos sulfato y fosfato
- Ácidos láctico y pirúvico
- Cuerpos cetónicos y ácidos grasos

La producción de ácidos por parte del organismo es constante –ya sea como volátiles, que dependen de la producción de CO₂ a partir de su hidratación y posterior disociación o como ácidos fijos que provienen de los residuos de la dieta proteica– y también de los ácidos láctico, pirúvico, cuerpos cetónicos y ácidos grasos dependientes del catabolismo de proteínas, carbohidratos y lípidos.

La estabilidad del pH de la sangre se debe a la presencia de sustancias buffer que son capaces de amortiguar los cambios de pH que producen el agregado de ácidos o álcalis.

Sistemas buffer

- Sistema bicarbonato / ácido carbónico
- Abundante en el organismo, capaz de neutralizar cargas de hasta 600 mEq de ácido
- Los dos términos del par conjugado son dependientes de las funciones renal y respiratoria
- pK de 6,1 apropiado a los cambios del pH

En una determinación del estado del equilibrio ácido-base usamos este sistema buffer. Otros buffer serían:



Proteínas plasmáticas

- La hemoglobina transporta 15 000 mEq/día de ácidos derivados de la producción de CO₂ desde los tejidos hasta su eliminación por el pulmón. El bicarbonato arterial es 2 mEq menor al de la sangre venosa mixta.
- 2 mEq x 5 litros x 1 440 minutos= 14 400meq/día (producción de H⁺ a partir de ácidos volátiles (CO₂) en un adulto promedio

Espacio intracelular

- Ante una carga ácida crónica amortigua 2/3 partes del total.
- Los carbonatos óseos tienen enorme jerarquía, su monto total alcanza los 30 000 a 40 000 mEq.

Como dijimos, el sistema ácido carbónico / bicarbonato es el par a considerar en la práctica clínica, para eso es necesario recordar:

Ecuación de Henderson-Hasselbach

$$(\text{H}^+) = 24 \times \text{pCO}_2 / \text{HCO}_3^-$$

Numerador modulado por la ventilación alveolar

Denominador por la excreción renal de ácidos

La concentración de H^+ y por ende del pH, según la interpretación de esta fórmula, depende de la estabilidad del cociente PCO_2/HCO_3^- . Ambos términos deben mantenerse constantes para mantener el pH. Por ejemplo si sube el pCO_2 , debe subir en la misma proporción el bicarbonato. Esto se realiza a través de la respuesta compensadora.

Cuando el CO_3H disminuye porque se lo utiliza del mismo para neutralizar ácidos, necesariamente debe disminuir el pCO_2 , para mantener la ecuación se aumenta la ventilación alveolar.

Valores normales

El pH y el calcio son las únicas dos determinaciones que no aceptan dos desviaciones estándar.

$$pH = 7,37 - 7,43$$

$$PCO_2 = 37 \text{ a } 45 \text{ mmHg}$$

$$HCO_3^- = 22 \text{ a } 24 \text{ mEq/l}$$

Exceso de base

- Es la cantidad de álcali o de ácido que es preciso agregar a un litro de sangre completamente oxigenada que, previamente equilibrada a pCO_2 40 mmHg y a $38^\circ C$ de temperatura, alcance un pH de 7,40.
- Valores normales = $-2 +2$ mEq/l

TRASTORNOS RESPIRATORIOS

- Son las alteraciones del equilibrio ácido-base que dependen de incrementos o disminuciones de la pCO_2 .
- Las respuestas adaptativas se verifican mediante la función renal.

Trastornos respiratorios primarios

Se lee un pH anormal y la pCO_2 se mueve en sentido contrario.

Hipoxemia

Se define como la PO_2 arterial menor a 80 mmHg cuando se respira oxígeno al 20,9% a nivel del mar.

La pO_2 arterial hipoxémica sólo traduce el contenido de oxígeno cuando la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno es normal; esta circunstancia casi nunca se aplica en terapia intensiva porque las fluctuaciones del pH, la PCO_2 y la temperatura son comunes, y los sistemas de las fosforilasas eritrocitarias que colaboran en la disociación del oxígeno de la hemoglobina se alteran en muchos estados patológicos así como en el estrés fisiológico extremo.

TRASTORNOS METABÓLICOS

Las alteraciones en la concentración de CO_3H , que dependen o no de la concentración plasmática de ácidos fijos, se definen como metabólicas y las respuestas adaptativas se registran en el aparato respiratorio.

Los cambios adaptativos que dependen de la ventilación alveolar ($p\text{CO}_2$) son rápidos y se producen en minutos, los cambios de la ventilación están regidos por quimiorreceptores sensibles al H^+ situados en el corpúsculo carotídeo. Mientras que los cambios adaptativos que dependen de la función renal se verifican después de horas o días, los riñones aumentan la reabsorción de HCO_3^- en los túbulos proximales.

Trastornos metabólicos primarios

Se lee un pH anormal y un PCO_2 anormal en el mismo sentido.

Clave

Diagnóstico del trastorno primario

1. La interpretación de las cifras obtenidas en el contexto de la historia clínica del paciente
2. El examen crítico de las cifras obtenidas, calculando si respetan los términos de la ecuación de Henderson-Hasselbalch
 - pH disminuido
 - Si aumenta la $p\text{CO}_2$ = acidosis respiratoria
 - Si disminuye el CO_3H = acidosis metabólica
 - pH aumentado
 - Si aumenta el CO_3H = alcalosis metabólica
 - Si disminuye la $p\text{CO}_2$ = alcalosis respiratoria

Si uno solo de los componentes del par explica esta variación, se denomina trastorno primario y se debe calcular la variación esperada del otro componente del par.

Si uno solo de los componentes del par explica esta variación y el otro componente es normal, hay un trastorno MIXTO (no hubo adaptación al cambio primario).

Si el pH es normal y la PCO_2 y el CO_3H no lo son, el trastorno es mixto.

Si el pH, la $p\text{CO}_2$ y el CO_3H son normales, hay que calcular el anión GAP porque cabe la posibilidad de acidosis metabólica con Anión Gap aumentado oculto por la coexistencia de alcalosis metabólica.



ANIÓN GAP

El principio básico es que las cargas del líquido extracelular deben ser neutras, es decir, que si sumamos las cargas positivas: sodio, potasio, calcio, magnesio y les restamos las cargas negativas: cloro, bicarbonato, proteínas, ácidos orgánicos, fosfatos y sulfatos. El resultado final debería ser = 0.

El total de aniones que no medimos de rutina suma 23 mEq/L

El total de cationes que no medimos de rutina suma 11 mEq/L

Para simplificar, entonces, podemos utilizar la siguiente fórmula:

- Anión gap = $\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$
- Valor normal = $12^+ - 2$ mEq
- La disminución de la albúmina plasmática provocará que el anión gap normal sea menor. Aproximadamente 2,5 mEq por cada gr% de disminución. Cabe aclarar que se resta del normal, es decir, la corrección se hace restando de 12. Cuando el pH encontrado baja 0,1 a 0,2 también se corrige un punto el anión gap normal. Cuando la baja es de 0,2 a 0,3 de pH (p. ej., 7,15), se corrige 2 puntos el gap normal.

Cuando el pH es menor a 7,10, la corrección será 3 puntos, es decir, $VN = 9 \text{ mEq/l}$

Cabe aclarar que algunos autores como Bazerque y Caputo utilizan 2 puntos de corrección por cada gramo de albúmina disminuida de 4 gramos como normal. A su vez, incrementan el valor del gap normal en pH por arriba de 7,40.

Para aproximadamente 7,50 se suman 3 puntos al anión restante normal.

Para aproximadamente 7,60 se suman 4 puntos al anión restante normal

Para aproximadamente 7,70 se suman 5 puntos al anión restante normal.

De esta manera, si calculamos un anión gap de 30 mEq/l restando sodio de bicarbonato y cloro, pero tenemos un pH de 7,30 y una albúmina de 3 g%. El gap corregido normal sería 2,5 puntos por la albúmina y un punto por pH, igual a 3,5 que se resta a 12 que es el valor normal. Lo que da un valor corregido de 8,5. Al restarlo del obtenido: 30 menos 8,5 da un valor de 21,5 mEq/l, que sería el incremento real del gap por la acumulación de ácidos. Si no lo corregimos, el incremento del gap sería de 18 mEq/l.

¿Para qué sirve el anión GAP?

En las acidosis metabólicas hay un aumento de hidrogeniones en el líquido extracelular; éstos dan ácido carbónico al combinarse con el bicarbonato, disminuyendo entonces el HCO_3^- y como consecuencia de ello (según fórmula más arriba) aumenta el anión GAP.

La acidosis metabólica con aumento del anión GAP se debe entonces a la acumulación de ácidos orgánicos (cetoácidos o ácido láctico) o a insuficiencia renal con trastorno de la excreción de hidrogeniones.

Se describe a continuación cada uno de los trastornos del ácido-base.



ACIDOSIS METABÓLICA

- Disminución del pH o incremento de la concentración de hidrogeniones, reducción de la concentración de bicarbonato y una consiguiente respuesta adaptativa de hiperventilación, que disminuye la pCO_2 .
- La respuesta renal se manifiesta incrementando la excreción de NH_4^+

Se podrá generar por:

- Incorporación o ingestión de ácidos fijos
 - Falta de eliminación renal adecuada
 - Pérdida del buffer natural de los ácidos fijos, esto es, del bicarbonato (diarrea, acidosis renal tubular, etc.)
- En este último caso, se trata de acidosis metabólica hiperclorémica con anión gap normal.

Causas de Acidosis metabólica

Acidosis Láctica

Hay de dos tipos: A y B

- Tipo A

Hipoxia tisular

- Shock e Insuficiencia cardíaca
- Anemia grave
- Hipoxemia grave

▪ Tipo B

Drogas o tóxicos

- Diabetes
- Falla hepática
- Convulsiones
- Neoplasias
- Defectos enzimáticos

La tipo A es la más común, como vemos en el capítulo correspondiente; se debe a defectos en la disponibilidad de O_2 que llega a la célula. Debemos aclarar que el lactato medido en sangre, cuyo valor normal es de hasta 2 mmol/L, no es un indicador de acidosis láctica hasta que supere los 4 mmol/L. Los valores por debajo pueden ser acidosis láctica o lo que se conoce como hiperlactatemia. Inclusive puede encontrarse acidosis láctica con anión GAP normal. Esto puede deberse a hipoalbuminemia.

Cetoacidosis diabética

Sobreproducción hepática de moléculas ácidas, por beta oxidación de ácidos grasos, que se transforman en cuerpos cetónicos. Ello se vincula básicamente al déficit de acción de la insulina en pacientes diabéticos tipo 1, juveniles e insulino dependientes.

Insuficiencia renal

- El riñón participa de la homeostasis de los hidrogeniones, eliminando la producción diaria de ácidos y reabsorbiendo la totalidad del bicarbonato filtrado.
- La falla de alguna de estas funciones, o de ambas, por disminución marcada del filtrado glomerular, conduce a acidosis metabólica.

**Intoxicación con salicilatos**

- Fuerte estímulo del centro respiratorio y consiguiente caída de la pCO_2 . La alcalosis respiratoria que se genera y la vasoconstricción promueven la acumulación de ácidos orgánicos (ácido láctico y cetoácidos) y la correspondiente acidosis metabólica asociada.

Ingestión de metanol o etilenglicol

- El metanol es metabolizado, dando lugar a ácido fórmico; esto produce una grave acidosis metabólica.
- El etilenglicol conduce a la formación de ácido glicólico y oxálico

Disminución de bicarbonato

- Presencia de diarreas y/o pérdidas por fistulas de líquido biliar o pancreático. Implantes de uréteres en colon son causa de acidosis metabólica hiperclorémica.

Por acidosis renal tubular hay una disminución de la excreción de H^+ y pérdida de la carga de bicarbonato filtrado, con escaso o ningún cambio en el volumen de filtrado glomerular.

Cetoacidosis alcohólica

La CAA se presenta en los alcohólicos crónicos; la malnutrición que inicia la producción de cetonas, la oxidación hepática del etanol que favorece la formación de β hidroxibutirato, y la deshidratación consecuente son las causas de esta acidosis. También se ha encontrado en pacientes con coma alcohólico o ingesta excesiva de bebidas por varios días.

Nota

La respuesta adaptativa a la acidosis metabólica por hiperventilación, debida al estímulo de los quimiorreceptores centrales y periféricos, por incremento de los volúmenes corrientes, y en menor medida por aumento de la frecuencia respiratoria, sólo resulta eficiente en las primeras horas, ya que la disminución del $p\text{CO}_2$ de la sangre que irriga los túbulos renales provocará incremento de la excreción renal de bicarbonato.

La respuesta amortiguadora en el extracelular está dada por el bicarbonato. A medida que transcurre el tiempo, los H^+ también penetrarán en el espacio intracelular y allí serán amortiguados por las proteínas, los fosfatos y los carbonatos óseos. Además, es frecuente observar intercambio de H^+ por potasio; esta respuesta es muy evidente en la acidosis por ácidos inorgánicos; el incremento de K^+ plasmático promedia los 0,5 mEq/l por cada 0,10 de cambio del pH.

En acidosis metabólica por cetoácidos también aumenta el K^+ , pero se debe a factores tales como el déficit de acción insulínica o la hipertonicidad por hiperglucemia con deshidratación celular y salida de líquido intracelular rico en K^+ .



Claves para la Acidosis metabólica

Si leemos un ácido-base que presenta:

- pH disminuido
- CO_3H disminuido

Debemos aplicar la fórmula para encontrar el PCO_2 esperado para determinar si es un trastorno simple o mixto.

$$\text{PCO}_2 \text{ Normal} - (\Delta \text{CO}_3\text{H} \times 1,2) = \text{PCO}_2 \text{ E} (\pm 2)$$

Una vez obtenido el valor de PCO_2 esperado teniendo en cuenta que el PCO_2 normal es de 40 mmHg y el $\Delta \text{CO}_3\text{H}$ se calcula restando el CO_3H normal que es 23 mEq/L menos el CO_3H de la muestra se verifica si el PCO_2 de la muestra es menor, mayor o igual al esperado.

$\text{PCO}_2 \text{ M} < \text{PCO}_2 \text{ E} =$ Acidosis metabólica + alcalosis respiratoria

$\text{PCO}_2 \text{ M} = \text{PCO}_2 \text{ E} =$ Acidosis metabólica pura

$\text{PCO}_2 \text{ M} > \text{PCO}_2 \text{ E} =$ Acidosis metabólica + Acidosis respiratoria

- En Acidosis metabólica la detección de un gap elevado nos sugiere que el incremento de hidrogeniones, se debe más probablemente a la acumulación de ácidos fijos (no a pérdida de bicarbonato), facilitando así su diagnóstico diferencial.

Corrección con bicarbonato

Agregar HCO_3^- a pacientes con acidosis metabólica ha sido una práctica frecuente en la historia de la medicina, todavía está en mi memoria los terapistas con la máquina de calcular

leyendo el exceso de base y calculando la corrección, a partir de los 90 se propuso sólo corregir los pH < a 7,2. Actualmente hay muchos trabajos que indican que la acidosis extracelular es un mecanismo de protección celular ya que protege a las células cuya energía se ha agotado. La fórmula de corrección es la siguiente:

$$\text{Déficit de HCO}_3^- \text{ (mEq)} = 0,6 \times \text{peso (kg)} \times (\text{HCO}_3^- \text{ deseado} - \text{HCO}_3^- \text{ medido})$$

Si bien hay distintas maneras, la corrección deseable es hasta 15 mEq de HCO₃⁻ en sangre arterial. Cuando se quiere corregir a valores normales, la hipercarbia resultante después de superado el cuadro agudo es sumamente contraproducente.

Actualmente el uso de bicarbonato para corregir el déficit de base es insostenible científicamente.

Clave

- pH: disminuido
- pCO₂: Disminuido
- HCO₃⁻: Disminuido

Fórmula a aplicar para determinar el pCO₂ esperado

$$\text{pCO}_2 \text{ Normal} - (\text{HCO}_3^- \text{ Normal} - \text{HCO}_3^- \text{ medido}) \times 1,2$$

Si el PCO₂ esperado es igual al de la muestra ± 2 el trastorno es puro.

Si es más alto indica que coexiste una acidosis respiratoria; en cambio, si es más bajo, indica que coexiste una alcalosis respiratoria.

Algunos autores prefieren calcular el pCO₂ esperado multiplicando el **HCO₃⁻ medido x 1,5 y al resultado sumarle 8.**

Ejemplo: HCO₃⁻ 10 mEq/l, el PCO₂ esperado para ser un trastorno puro o primario sería

$$10 \times 1,5 = 15 + 8 = 23 \pm 2$$



ALCALOSIS METABÓLICA

- Trastorno ácido-base en el que se detecta incremento de bicarbonato plasmático.
- La amplia mayoría de estos pacientes muestran disminución del volumen del líquido extracelular.
- La respuesta adaptativa es una modesta disminución de la ventilación alveolar con aumento del pCO₂ no mayor a 55 mmHg.

Mecanismos

- Generadores

- Pérdida de H⁺ por vómitos, sonda nasogástrica o diuréticos. Infusión de bicarbonato pos RCP
- Hipopotasemia severa

Cabe destacar que la alcalosis metabólica es un estado frecuente del paciente crítico debido a que sobre todo la patología pos quirúrgicas tienen mecanismos de explotación de líquidos por variadas formas.

Este trastorno se ve agravado por mecanismos de mantenimiento de la alcalosis metabólica, el principal es la consecuente depleción del volumen extracelular y la depleción concomitante de cloruros.

La depleción de volumen constituye el más fuerte estímulo para la secreción de aldosterona que reabsorbe el sodio filtrado. Esta reabsorción se debe acompañar de la pérdida de alguna otra carga positiva o la reabsorción de algún anión. Como hay escasez de Cl⁻ y de K⁺ en el filtrado se produce una excreción paradójica de hidrogeniones generando un bicarbonato en exceso. La hipokalemia severa estimula la H-K ATPasa en el túbulo colector favorece la amoniogénesis proximal.

Mantenimiento

- Depleción de volumen que estimula la reabsorción de bicarbonato al igual que la depleción de Cl⁻ son causas de perpetuación del trastorno por estimular la secreción de aldosterona, excretando H⁺.

La disminución del filtrado glomerular aumenta la reabsorción de bicarbonato. La hipercalcemia también, por estimulación de la reabsorción de bicarbonato.

Causas más frecuentes

- Vómitos o SNG permeable con alto débito
- Administración de diuréticos de asa
- Administración excesiva de bicarbonato
- Posventilación excesiva de hipercápnicos crónicos
- Hiperaldosteronismo

Claves

pH aumentado
Bicarbonato aumentado
pCO₂ aumentada
Límite de adaptación 55 mmHg

Fórmula a aplicar para calcular el PCO₂ esperado

$$pCO_2 N + (\Delta CO_3 H \times 0,7) = pCO_2 E \pm 2$$

Algunos autores prefieren aplicar una fórmula más sencilla que consiste en calcular el PCO₂ esperado de la siguiente manera:

$$PCO_2 \text{ esperado} = (0,7 \times HCO_3) + 21 \pm 2$$

Como dijimos, la alcalosis metabólica es muy común y generalmente se asocia con trastornos triples del ácido-base. La recomendación es observar el excesivo aumento del CO₃H⁻. Valores superiores a 35 mEq/L son sugestivos.

Nota

Es probable que cuando se están corrigiendo alcalosis metabólicas muy pronunciadas se pida reiteradamente pH urinario, el aumento de éste indica bicarbonaturia, efecto buscado en la corrección con volumen, cloro, sodio y potasio instaurados.

Alcalosis metabólica

$p\text{CO}_2 \text{ M} < p\text{CO}_2 \text{ E} = \text{Alc. Met.} + \text{Alc. Resp.}$

$p\text{CO}_2 \text{ M} > p\text{CO}_2 \text{ E} = \text{Alc. Met.} + \text{Ac. Resp.}$

$p\text{CO}_2 \text{ M} = p\text{CO}_2 \text{ E} = \text{Alc. Met. pura}$

ALCALOSIS RESPIRATORIA

Es el trastorno generado por la reducción de la tensión de CO_2 .

Cuando la alcalosis respiratoria es reciente, habrá una salida de H^+ de las células, con disminución de la concentración de HCO_3^- .

Cuando pasa un tiempo, se origina bicarbonaturia por descenso del umbral de reabsorción y la consecuente disminución en la eliminación de ácidos y aumento en la concentración de H^+ .

Causas de alcalosis respiratoria

- Anemia severa
- Fallo cardíaco congestivo
- Embolismo pulmonar
- Insuficiencia hepática
- Sepsis
- Embarazo
- Intoxicación con salicilatos
- Ventilación mecánica inapropiada (exceso)
- Trastornos cerebro vasculares

Recordar que **la mayoría de las sepsis comienzan con una $p\text{CO}_2$ menor a 32 mmHg y alcalosis respiratoria.**

Alcalosis respiratoria

- pH aumentado
 - $p\text{CO}_2$ disminuida
 - CO_3H disminuido
- AGUDA:** Límite de adaptación 16 a 18 mEq/l
- $\text{CO}_3\text{H N} - (\Delta p\text{CO}_2 \cdot 0,2) = \text{CO}_3\text{H E} \pm 2$

CRÓNICA: Límite de adaptación 12 a 15 mEq/l

- $\text{CO}_3\text{H N} - (\Delta p\text{CO}_2 \cdot 0,5) = \text{CO}_3\text{H E} \pm 2$
- $\text{CO}_3\text{H M} < \text{CO}_3\text{H E} = \text{Alc. Resp.} + \text{Ac. Met.}$
- $\text{CO}_3\text{H M} = \text{CO}_3\text{H E} = \text{Alc. Resp. pura}$
- $\text{CO}_3\text{H M} > \text{CO}_3\text{H E} = \text{Alc. Resp.} + \text{Alc. Met.}$



ACIDOSIS RESPIRATORIA

- Es un trastorno caracterizado por hipercapnia y aumento de la pCO₂.
- La respuesta homeostática se da con un ligero aumento del bicarbonato.
- Se divide en AGUDA y CRÓNICA.

Acidosis respiratoria aguda

- Se asocia con una pseudoacidosis metabólica de la hipercapnia aguda.
- Brusca obstrucción de la vía aérea
- Bronquiolitis aguda en niños
- Estado de mal asmático

Acidosis respiratoria crónica

- Cuando la elevación de la pCO₂ es crónica, da lugar a un aumento de la excreción renal de H⁺, que provoca aumento de bicarbonato.

Causas más frecuentes

- EPOC
- Síndromes de hipoventilación primaria o secundaria (Pickwick o apnea del sueño)
- Cifoescoliosis y otras enfermedades torácicas graves

Acidosis respiratoria

- pH disminuido
- pCO₂ aumentada
- CO₃H aumentado

- **Aguda**

Límite de adaptación 30 mEq/l

$$\text{CO}_3\text{H N} + (\Delta\text{pCO}_2 \times 0,1) = \text{CO}_3\text{H E} \pm 2$$

(24) (40 – muestra)

- **Crónica**

Límite de adaptación 45 mEq/l

$$\text{HCO}_3\text{ N} + (\Delta\text{pCO}_2 \times 0,35) = \text{HCO}_3\text{ E} \pm 2$$

(24) (40 – muestra)

$\text{HCO}_3\text{ M} < \text{HCO}_3\text{ E} = \text{Ac. Resp.} + \text{Ac. Met.}$

$\text{HCO}_3\text{ M} = \text{HCO}_3\text{ E} = \text{Ac. Resp. pura}$

$\text{HCO}_3\text{ M} > \text{HCO}_3\text{ E} = \text{Ac. Resp.} + \text{Alc. Met.}$

$\text{CO}_3\text{H E agudo} < \text{muestra} < \text{E crónico} = \text{Ac. Resp. crónica} + \text{Ac. Resp. aguda}$

Gases en sangre en la reanimación cardiopulmonar (RCP)

Shapiro atribuye a la disminución abrupta del volumen minuto, en 15 minutos, la causa de la acidosis metabólica en RCP (láctica) por perfusión tisular inadecuada. El volumen minuto muy

reducido acrecienta el espacio muerto fisiológico, restringiendo la eficiencia de la excreción pulmonar de CO₂, a pesar del aumento de la ventilación minuto y la PCO₂ arterial aceptable. Se limita la eliminación del CO₂. Aumenta la PCO₂ venosa, disminuye el pH venoso con pocos cambios en el bicarbonato plasmático.

Durante la RCP con pulmones normales y aumento de la ventilación minuto se observa *acidosis respiratoria venosa con alcalosis respiratoria arterial*.

La falta de perfusión tisular genera metabolismo anaerobio y aumento del ácido láctico.

Se consideraba que esta formación de lactato era la causa primaria de la acidosis durante la RCP. Hoy se sabe que, al principio, casi nunca existe caída del bicarbonato plasmático debido a la acumulación de ácido láctico. Esto puede explicarse porque el hígado metaboliza el lactato a CO₂ si la oxigenación hepática es adecuada. A medida que ésta declina, el ácido láctico aumenta. Sin embargo, la síntesis inicial de lactato podría acrecentar la producción de CO₂ en el hígado y contribuir así a la acidosis respiratoria venosa.

Por todos estos motivos la determinación de gases en sangre arterial durante la RCP tiene un valor limitado.

TRASTORNOS MIXTOS DEL EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE

Existe un trastorno mixto si la pCO₂ es anormal y el pH no se ha modificado o es normal, o si el pH es anormal y la PCO₂ no ha tenido cambios.

Los trastornos mixtos son muy comunes en UTI. Las claves para interpretarlos son muchas.

Sin desmerecer ninguna de ellas a mí me da resultado analizar en orden:

- 1) Caracterizar el desorden
- 2) Determinar la causa

pH, PCO₂ y HCO₃⁻ y anión GAP; una vez instalado en un trastorno, hago los cálculos para PCO₂ o HCO₃⁻ esperado, luego leo la clínica del paciente y llego a las conclusiones finales. Los trastornos puros se ven más en la guardia; en terapia todos son mixtos.

Veamos ahora unos casos paradigmáticos que ayudarán a la comprensión.

Caso A

Un paciente de 60 años está siendo intervenido de un *by pass* aortofemoral, sometido a anestesia general y en ARM. Luego de desclampar la arteria, los gases de sangre arterial dan los siguientes resultados:

PH: 7,15; pCO₂: 35,5 mmHg; HCO₃⁻:12 mEq/l

Caso B

Paciente de 70 años que está en UTI durante el posoperatorio de múltiples abscesos intersticiales.

Había sido intervenido 10 días antes por una perforación íleo cecal. Evolucionó mal, con fiebre y deterioro del estado general, sin recuperar el tránsito intestinal pleno y con una sepsis severa. En el examen se presenta:

Confuso, hipotenso, deshidratado, febril, oligúrico.

Hto: 45%; leucocitos 18 200; albúmina 2,1 g%; Na: 135; Cl: 89; K 2,8

PH: 7,35; PCO₂: 41,3; HCO₃⁻: 22 mEq/l



Caso C

Paciente de 67 años en UTI portador de un EPOC y el motivo de internación es una reagudización de su bronquitis crónica. Desde hace tres días presenta fiebre e incremento de su expectoración purulenta. En el examen físico se encuentra:

- HtO: 58%; 13 000 leucocitos
- PH 7,23; pCO₂: 80 mmHg; pO₂: 37 mmHg; HCO₃⁻ 32 mEq/l

Caso D

Paciente de 49 años que ingresa a UTI por un episodio de hematemesis con compromiso hemodinámico. Se trata de un paciente cirrótico, con varias internaciones previas con falla hepática. Se le realizó un tratamiento mediante esclerosis endoscópica de las várices esofágicas, logrando cohibir la hemorragia. Evoluciona con deterioro del sensorio, fiebre e incremento del perímetro abdominal. Una paracentesis abdominal, realizada al cuarto día de evolución, demuestra peritonitis espontánea por neumococos.

En ese momento, se obtienen los siguientes análisis:

Na: 142; Cl: 90 mEq/l; pH: 7,64; pCO₂: 20 mmHg; HCO₃⁻: 22

Respuestas**Caso A**

Si sólo analizamos las cifras, podemos aceptar que se trata de una acidosis entre moderada y severa. El trastorno primario parece ser metabólico, ya que se encuentra disminuida la concentración de bicarbonato, y suponemos entonces que ha sido consumido amortiguando un monto incrementado de ácidos fijos. Podríamos entonces imaginar que se trata de acidosis metabólica. Siempre que diagnosticamos un trastorno de tipo metabólico, se considera cuál es la respuesta adaptativa detectable en el componente respiratorio, esto es, en la pCO₂. Si se tratara de un episodio de acidosis metabólica, la pCO₂ esperable calculada (aplicando la fórmula de pCO₂ N 40 – (24 – 12. 1,2) = 26, es decir, entre 24 y 26 mmHg, mientras que el paciente tiene 35,5 mmHg.

Deberíamos aceptar entonces que existe un cierto grado de hipoventilación o hipercapnia relativa. En este caso, además de acidosis metabólica habría que considerar el diagnóstico de acidosis respiratoria.

Estaríamos así ante un trastorno mixto del estado ácido-base (acidosis mixta). Sin embargo si intentamos un diagnóstico correcto, no es posible prescindir de los datos clínicos. En este caso, la tensión de CO₂ depende de la ventilación mecánica suministrada, y no puede entonces ser considerada como respuesta adaptativa. Menos aún procederá el diagnóstico de un trastorno mixto. Sólo podríamos afirmar que el paciente presenta acidosis metabólica, y que la ventilación aportada por el respirador no es suficiente para mantener el pH más próximo a lo normal.

Es frecuente detectar acidosis metabólica más o menos severa inmediatamente después de proceder a desclampar un territorio recién revascularizado. Se supone que esto ocurre por la brusca incorporación a la circulación general de cuerpos ácidos, que se han acumulado en el área isquémica, durante el período de clampeo arterial. Entonces, es razonable admitir que se trata de acumulación de ácido láctico, por metabolismo en anaerobiosis.

Es posible que esta situación se corrija de forma espontánea, tan pronto se restablezca el metabolismo en aerobiosis de la carga de ácidos.

Caso B

A primera vista aparece un pH apenas ácido, con un bicarbonato en el límite inferior de lo normal. Al calcular el anión GAP el resultado es 24; para corregir, por la presencia de severa hipoalbuminemia, hacemos el siguiente cálculo:

2,5 mEq/l por cada gramo de albúmina disminuida = 5 mEq/l

Valor normal Gap = 12 mEq/l

A este valor se le resta la corrección por hipoalbuminemia $12 - 5 = 7$ mEq/l

Éste es el nuevo valor normal corregido que se debe restar del obtenido de la resta de sodio menos bicarbonato más cloro: $24 \text{ mEq/l} - 7 \text{ mEq/l} = 17 \text{ mEq/l}$

El aumento del anión GAP es entonces de 17 mEq/l. Ese incremento del anión GAP sólo puede atribuirse a la presencia de un exceso de ácidos fijos. Cabe entonces un primer diagnóstico de acidosis metabólica, en este caso por grosero incremento de ácidos fijos.

Después de aceptar lo anterior, aparecen dos hechos llamativos: a) la escasa modificación del pH y b) la escasa disminución de la concentración de bicarbonato.

La respuesta adaptativa sería $40 - (2 \cdot 1,2) = 37,6$, es decir, entre 35,6 y 39,6 mmHg, es decir, que podemos descartar prácticamente trastorno respiratorio moderado o severo.

Sabemos que el bicarbonato constituye el buffer natural de los ácidos fijos y que es esperable una disminución de su concentración proporcional al incremento de ácidos fijos o al delta de anión gap. Así, si consideramos que el impacto en la concentración de bicarbonato se ha producido de todos modos, el hecho de que su valor sea actualmente de 22 mEq/l nos sugiere que su concentración debió haber sido mucho mayor, antes de neutralizar la pronunciada acidosis metabólica que se percibe en el anión gap calculado. Por lo anterior, debemos diagnosticar un segundo trastorno del equilibrio ácido-base Alcalosis metabólica (previa). Nos encontramos entonces ante un trastorno doble: acidosis y alcalosis metabólica. Conociendo la historia, y el examen físico actual, puede imaginarse que el aumento de ácidos fijos estaría vinculado a la presencia de acidosis láctica, secundaria al shock y la sepsis.

A su vez, la deshidratación y depleción de volumen, la hipopotasemia y la hipocloremia son hallazgos característicos de pacientes portadores de alcalosis metabólica.



APARATO PARA MEDIR GASES EN SANGRE



Caso C

El paciente presenta acidosis, aparentemente como consecuencia del incremento de ácidos volátiles (CO₂), determinando acidosis respiratoria. La concentración de bicarbonato es superior al valor normal, de modo que aun desconociendo el valor del anión gap, puede sospecharse que no hay incremento de la concentración de ácidos fijos. Sabemos que el paciente padece acidosis respiratoria crónica, y las respuestas adaptativas en esa condición incluyen un incremento en la excreción de ácidos fijos que se traduce en aumento de la concentración de bicarbonato. Estos mecanismos suelen mantener el pH cerca de valores normales, a pesar del aumento crónico de la pCO₂. En cambio, nuestro paciente presenta un pH bajo (7,23), claramente alejado de lo normal, y su pCO₂ habitual es de 60 mmHg, lo que explicaría un incremento de 6 mEq/l en la concentración de CO₃H (3 mEq/l por cada 10 mmHg de incremento de pCO₂). De modo que esa acidosis tan pronunciada, producto de una respuesta adaptativa insuficiente, probablemente se deba a la superposición de un episodio de acidosis respiratoria aguda en un paciente portador de acidosis respiratoria crónica. Este trastorno mixto, de acidosis respiratoria aguda que descompensa una acidosis respiratoria crónica, es frecuente durante las reagudizaciones de pacientes con bronquitis crónica.

Acidosis Resp. Aguda

$$\text{HCO}_3 \text{ N } 24 + (40 - 80 \cdot 0,1) \text{ HCO}_3 \text{ Esperado} = 28 \text{ +/- } 2$$

Acidosis Resp. crónica

$$24 + (40-80 \cdot 0,35) = 38 \text{ +/- } 2$$

$$\text{HCO}_3 \text{ E agudo menor HCO}_3 \text{ muestra menor HCO}_3 \text{ E crónico} = \text{Ac Resp. crónica} + \text{Ac}$$

Resp. Aguda

$$28 \text{ menor } 32 \text{ menor } 38$$

**Caso D**

El paciente presenta un pH intensamente alcalótico. Los valores de pCO₂ de 20 mmHg nos permiten argumentar la presencia de Alcalosis respiratoria. Sin embargo el cálculo del anión gap muestra un resultado de 30 mEq/l. El anión gap puede considerarse aumentado. Su sola presencia nos autoriza a diagnosticar acidosis metabólica concomitante. La concentración de bicarbonato se encuentra dentro de límites normales (22 a 26 mEq/l). El hallazgo de un valor normal del bicarbonato, buffer natural de los ácidos fijos, nos sugiere que su concentración sería mucho mayor en ausencia de acidosis metabólica. Puede suponerse entonces que, de no haberse consumido bicarbonato por la existencia de ácidos fijos aumentados, su concentración sería notablemente superior. Así, es posible hablar en este caso de la concomitancia de alcalosis metabólica. Se trata entonces de un trastorno triple:

- ALCALOSIS RESPIRATORIA
- ACIDOSIS METABÓLICA
- ALCALOSIS METABÓLICA

Especulando clínicamente con los datos aportados, podemos imaginar que la alcalosis respiratoria podría explicarse por la sola presencia de falla hepática, causa frecuente de hiperventilación. En este caso el desarrollo de fiebre y un cuadro séptico también podrían justificar la pCO₂ disminuida. La presencia de acidosis metabólica por acidosis láctica es un hecho frecuente en pacientes con insuficiencia hepática. También suele acompañar a estos pacientes un cierto grado de insuficiencia renal, capaz tal vez de justificar una porción de ese anión gap aumentado mediante una retención de ácidos fijos.

Por último la presencia de alcalosis metabólica es una condición casi habitual, habida cuenta de que a pesar de presentar síndromes ascíticos o edematosos, o ambos, mantienen déficit de volumen intravascular. La frecuente indicación de paracentesis, tratamiento con diuréticos, o cualquier otra forma de balance negativo a los que estos pacientes suelen ser sometidos, es en realidad la causa más frecuente de alcalosis metabólica.

Misceláneas

Mucho se ha discutido entre los colegas sobre la conveniencia o no de tener el aparato de gases en la sala de terapia intensiva. Mi opinión al respecto es que debe estar allí. Los gases en sangre son una foto del momento especial que el paciente está atravesando y no es deseable que los resultados sean entregados después de los quince minutos de sacar la muestra. En hospitales grandes, con distancias entre la sala y el laboratorio también grandes, amén de que no se use el mismo extractor para terapia y otros pacientes de piso, cumplimentar ese tiempo es prácticamente imposible. Sé que hay contras que no vale la pena explicitar en este libro, pero todas las negativas son mejorables, frente a lo positivo de que el terapeuta cuente con el resultado de gases y electrolitos en el menor tiempo posible.

Lecturas sugeridas

- Giuffrè A, P Sarti. "On the mechanism of inhibition of cytochrome c oxidase by nitric oxide". *J. Biol Chem* 2000; 271.
- Marino, PL. *El libro de la UCI*. Nueva York: Masson, 2005.
- Proati. Programa de Actualización en Medicina Intensiva 1 ciclo, Módulo 1. SATI. Buenos Aires: Panamericana, 1997.
- SATI. *Terapia Intensiva*. 4º Edición. Buenos Aires: Panamericana, 2007.



6 ELECTROLITOS

SODIO EN TERAPIA INTENSIVA

En las unidades de cuidados críticos es muy frecuente encontrar pacientes que presentan **hiponatremia**. Se denomina así cuando el sodio sérico es inferior a 135 mEq/l. En pacientes ancianos se presenta hasta en el 4,5% de los hospitalizados; asimismo, hay hiponatremia en el 1% de los posoperatorios.

Como consecuencia, se han publicado trabajos que afirman que la mortalidad de los pacientes hiponatémicos es más del doble que la de los enfermos con concentración normal de sodio.

Se agrega últimamente la hiponatremia en los bebedores de grandes cantidades de cerveza denominada *beer potomania*, que consiste en una depleción de solutos intracelulares con incapacidad de excretar el agua libre.

Los errores en la medición del sodio por fotometría de llama, en pacientes con elevadas concentraciones de lípidos y proteínas, se han subsanado con la utilización casi masiva de los electrodos ión selectivos que no dan pseudo hiponatremia.

Metabolismo del sodio

Para comprender la hiponatremia es necesario saber que el sodio tiene una íntima relación con el agua y por lo tanto en su metabolismo está implicado el movimiento del agua corporal.

Un tercio del agua corporal total está en el espacio extracelular.

Las sales de Na están en ese espacio y son las osmóticamente activas en ese compartimiento.

Vemos entonces que hay dos espacios muy diferentes:

El **espacio intracelular** que tiene sodio en menor cantidad, ya que el catión predominante es el potasio.

Y el **espacio extracelular** muy abundante en agua y por ende en sodio.

Las presiones osmóticas de este espacio, dividido en intravascular e intersticial, se deben a la presencia de sodio, ya que la influencia de los otros metabolitos osmóticamente activos, como la glucosa y la urea en valores normales, es prácticamente despreciable por su influencia en la osmolaridad de los líquidos.

Es importante saber que el líquido extracelular (**LEC**) está compuesto por:

El líquido intersticial que representa $\frac{3}{4}$ parte del total.

El intravascular $\frac{1}{4}$ restante del total del líquido extracelular.

Saber valorar el líquido extracelular nos aportará información importante para clasificar las hiponatremias.

Hiponatremia siempre significa exceso de agua con respecto al soluto corporal.

Hay una alteración de la homeostasis del balance de agua, de carácter primario o secundario a trastornos del balance del sodio.

Intentaremos clasificar entonces las hiponatremias en:

- Con expansión del LEC (síndromes edematosos)
- Con contracción del LEC
- Con LEC normal o ligeramente aumentado

Por lo dicho anteriormente, patologías que den como resultado edema y pasaje de agua al intersticio configuran los denominados **síndromes hiponatrémicos con volumen extracelular elevado**, tal como ocurre en la insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal o cirrosis.

La insuficiencia renal produce hiponatremia por filtrado glomerular insuficiente, con incapacidad de excretar el agua. Se presenta con oliguria, que es una condición necesaria para atribuir la hiponatremia a la insuficiencia renal.

Es necesario un exceso de agua de unos 5 litros para que se produzcan edemas periféricos detectables en un individuo de peso adulto normal.

En UTI, entonces, a los pacientes con elevación del LEC se les debe medir sodio urinario.

Si es menor a 20 mEq/l, en una muestra espontánea nos indicaría edemas de origen no renal; si es mayor a 20 mEq/l, origen renal.

Hiponatremias con LEC disminuido

Los pacientes que pierden líquidos –que se reponen, por ejemplo, con agua– dan como resultado pérdida de sodio y disminución del LEC. Éstos son los casos de pacientes con excesiva ingesta de diuréticos o insuficiencia suprarrenal, dando lugar a hiponatremia por pérdida renal de sodio.

La pérdida de sodio, por ejemplo, por diarrea o vómitos persistentes, constituiría hiponatremia de origen extrarrenal.

Otras causas de hiponatremia de origen extrarrenal son sondas nasogástricas y fistulas intestinales. Asimismo pancreatitis grave, peritonitis e íleo.

En casos de quemaduras graves, la pérdida de sodio es normalmente alta por piel.

Hiponatremia isovolumétrica con LEC normal

Se caracteriza por un pequeño aumento del agua libre, aunque no detectable clínicamente. Las causas son generalmente la secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) o la intoxicación acuosa aguda. La deficiencia de glucocorticoides y cortisol bajo puede ser otra de las causas.

Síntomas de hiponatremia

Las hiponatremias pueden producir una encefalopatía metabólica que puede ser mortal, con edema cerebral y aumento de la presión intracraneana (PIC).

Hay pérdida de conciencia, focos neurológicos y hasta convulsiones y distrés respiratorio agudo.

Corrección

Si la corrección de la hiponatremia se hace a una velocidad mayor a 0,5 mEq/l/hora, es decir, más de 12 mEq/l/día, puede ocasionar un trastorno desmielinizante que puede ir acompañado de lesiones en hipófisis, conocido como mielinolisis pontina cerebral.



Causas

Últimamente, en terapia intensiva se han visto con más frecuencia hiponatremias asociadas con enfermedades cerebrales y/o neuroquirúrgicas.

La hiponatremia es una complicación común de enfermedades intracraneales y está asociada con:

- TCE (traumatismo craneoencefálico)
- Tumores
- Infecciones
- ACV

Ocurre en alrededor del 30% de los pacientes con HSA (hemorragia subaracnoidea) y está asociada con depleción de volumen extracelular e isquemia cerebral.

La disfunción neurológica, que se piensa resulta de edema cerebral, es la principal manifestación de hiponatremia y puede exacerbar desórdenes intracraneales subyacentes.

Por lo tanto, el diagnóstico precoz y el tratamiento efectivo de la hiponatremia son críticos para los pacientes con enfermedad intracraneal.

Dentro de las principales causas de este desorden encontramos el SPSC y la SIHAD.

Síndrome perdedor de sal cerebral

Es la pérdida renal de sodio durante enfermedad intracraneal que conduce a hiponatremia y disminución del LEC.

El término perdedor de sal cerebral fue introducido por Peters y col., en 1950. Ellos elaboran la hipótesis de que desórdenes cerebrales pueden causar que el riñón sea incapaz de conservar sal, conduciendo a una depleción de sal y pérdida de líquido extracelular concomitante.

Se ha acumulado evidencia que indica que muchos pacientes con enfermedad intracraneal presentan síndrome perdedor de sal cerebral, como fue originariamente descrito.

Evidencia a favor

- Un balance negativo de sal precede o acompaña el desarrollo de hiponatremia en muchos pacientes con enfermedad intracraneal.
- Estos pacientes tiene contracción de volumen, un estado que es incompatible con SIHAD.
- Dichos pacientes responden al reemplazo de sal y volumen más que a la restricción de fluidos. Los estudios disponibles indican que el síndrome perdedor de sal cerebral ocurre con tanta frecuencia o más que el SIHAD, en pacientes neuroquirúrgicos.

Los mecanismos por los que enfermedades intracraneales conducen a la pérdida de sal por el riñón no son aún comprendidos. Se cree en la disfunción de mecanismos humorales y neurales que influyen en la reabsorción del sodio renal.

El cerebro puede influir en la reabsorción de sodio renal por mecanismos humorales y neurales y la disfunción de cualquiera de ellos o de ambos puede conducir a la pérdida de sal.

Mecanismos posibles

- PNA
- PNB
- Compuestos símil ouabaina
- Estimulación simpática sostenida
- Combinación de factores natriuréticos y efectos neurales directos

Factores natriuréticos

La infusión de salina hipertónica en los ventrículos cerebrales de ratas causa natriuresis que persiste después de la denervación renal, sugiriendo la existencia de un factor natriurético transportado por la sangre, capaz de mediar la pérdida de sal. Smith propuso por primera vez la existencia de una hormona natriurética.

Varios péptidos natriuréticos han sido identificados desde entonces, el mejor conocido es el péptido natriurético auricular (PNA). El PNA es un polipéptido de 28 aa, que fue identificado en el músculo auricular de ratas cuando infusiones de extractos de músculo auricular causaban un incremento de más de 30 veces de la excreción de sodio y cloro y un aumento de 10 veces del volumen urinario.

Los efectos biológicos de PNA incluyen:

- natriuresis y diuresis
- vasodilatación y supresión de la secreción de renina y aldosterona

El PNA se libera del corazón en respuesta al estiramiento auricular, circula en el plasma con una vida media de alrededor de 3 minutos y es despejado (*clearance*) por mecanismos enzimáticos y de receptor. Neuronas que contienen PNA han sido identificadas en el hipotálamo y en la *lamina terminalis* de ratas; sin embargo, la concentración de PNA en el cerebro es 10 000 veces menor que en el corazón, haciendo improbable que la secreción cerebral de PNA sea responsable de la pérdida de sal. Aunque se piensa que el estiramiento auricular es el principal mecanismo para la liberación de PNA cardiaco, hay evidencia de que el sistema nervioso central modula la secreción de éste. Así, una enfermedad intracraneal puede conducir a un disturbio del control cerebral en la secreción del PNA y, bajo ciertas condiciones, a la secreción excesiva de PNA.

En un informe de pacientes con hiponatremia después de HSA, los niveles de HAD y PNA estuvieron elevados arriba del rango normal, luego de la hemorragia, durante 5 días, pero solamente los de PNA permanecieron elevados de 13 a 28 días, asociados con un periodo prolongado de hiponatremia. Estos resultados sugieren que SIHAD puede ocurrir inmediatamente después de una injuria intracraneal aguda, pero hiponatremia prolongada está asociada con elevación persistente de PNA. Varias observaciones se oponen a la idea de que PNA es el factor natriurético que se sostiene como hipótesis en el síndrome perdedor de sal cerebral.

Dos series clínicas han fallado en encontrar un aumento de los niveles de PNA después de HSA, aunque un estudio no consideró el estado del Na sérico y el otro incluyó solamente un paciente con hiponatremia. Un análisis de regresión de 15 pacientes con SPSC secundario a meningitis tuberculosa encontró que alteraciones en niveles plasmáticos de PNA explican sólo el 65% de la variación de los niveles de sodio plasmático, implicando que otros factores están involucrados en el SPSC.

Hay otros dos factores natriuréticos que pueden tener un rol.

PNB (cerebral) originalmente aislado en el cerebro porcino, se origina en el ventrículo cardiaco y comparte considerable secuencia idéntica con el PNA. Es secretado por los ventrículos en respuesta a un aumento de presión o de estiramiento de los ventrículos y tiene efectos biológicos similares a aquellos de PNA. Los niveles de PNB están elevados en pacientes con HSA y están asociados con hiponatremia. Niveles elevados de PNB también están asociados con vaso-espasmo cerebral. PNB puede estar involucrado en el SPSC de muchas maneras. Estimulación simpática durante la enfermedad aguda intracraneal puede causar liberación de PNB, lo que puede suprimir la secreción de aldosterona y actuar directamente en la función renal. PNB ha sido localizado en el hipotálamo y puede liberarse cuando este sector se daña. Otra proteína, llamada factor natriurético plasmático, fue



identificada cuando ratas tratadas con infusión intraperitoneal de plasma de pacientes neuroquirúrgicos desarrollaron natriuresis. Este factor espera mayor caracterización.

En resumen, factores natriuréticos circulantes están probablemente involucrados en el SPSC. Sin embargo, la presencia de múltiples factores natriuréticos, quizá en combinación con otros factores o efectos neurales directos en los riñones, es probablemente necesaria para el desarrollo de SPSA.

Laboratorio

Al SPSC lo hemos observado en traumatismo craneoencefálico y también en tumores cerebrales.

La evidencia más importante es la medición de Na urinario, que puede dar en muestra de sonda vesical valores de 180 a 230 mEq/l.

En nuestra experiencia, estos valores de NaU sumado a Na plasmático de 110 a 125 mEq/l podría ser una prueba de este síndrome. Veremos más adelante el diagnóstico diferencial con otras hiponatremias, pero recordemos que estos pacientes no tienen hemodilución y sus valores sanguíneos de HTO, proteínas y urea suelen ser normalmente elevados.

Así también es importante el valor de K, porque éste casi nunca está bajo, como si lo está en otras hiponatremias del tipo dilucional.

El tratamiento es aportar solución salina, ClNa al 3% y mantener un balance positivo.

Hormona antidiurética

Veremos ahora el papel que desempeña la hormona antidiurética en la hiponatremia.

El aumento de la osmolalidad del LEC causa la secreción de hormona antidiurética (ADH), que produce una retención de agua a nivel renal.

Los motivos por los que se activa la secreción de la HAD son:

- Hipotensión
- Hipovolemia
- Náuseas
- Hipoglucemia
- Tensión emocional o dolor
- Sed

SIHAD (Secreción Inadecuada de Hormona Antidiurética)

¿Cuándo se activa la secreción de HAD en forma inadecuada?

Hay diversas causas, entre las que hay que distinguir las de origen pulmonar tales como:

- TBC
- Cáncer
- Neumonía
- Micosis

O patologías del sistema nervioso central tales como:

- Meningitis
- Encefalitis
- Hemorragia subaracnoidea
- TEC
- ACV isquémico o hemorrágico
- SIDA

Probablemente no lleguen a UTI, por diversas causas, hiponatremias por SIHAD causadas por tumores malignos, el de pulmón es significativo, luego le siguen carcinomas pancreáticos, timomas, limfomas y linfomas de Hodgkins.

Fisiopatología

Secreción fisiológicamente inapropiada de HAD o sensibilidad aumentada a la HAD, que conduce a conservación de agua e hiponatremia dilucional. Euvolemia sin edema sería entonces la clave. La excreción urinaria de sodio es mayor a 20 mEq/l.

Su tratamiento es la restricción de agua.

El cuadro se manifiesta con LEC normal como un proceso hemodilucional por la retención de agua en forma exagerada como respuesta del riñón a la acción de la HAD, dando como consecuencia una hiponatremia con osmolalidad plasmática muy baja.

En el laboratorio podemos encontrar hematocrito normal o disminuido.

Los valores de urea, creatinina, úrico, potasio están normales o disminuidos.

El K, como dijimos, es clave cuando da valores altos ya que éstos son incompatibles con SIHAD.

Hipernatremias

La concentración plasmática de Na normal es de 135 a 145 mEq/l. Por tanto, hipernatremia se define por Na plasmático superior a 145 mEq/l.

Físicamente podemos deducir que, para que el Na plasmático aumente, deben darse dos supuestos:

- 1) Que se pierdan líquidos tales como agua, cuya concentración de Na sea menor a 135 mEq/l (pérdida de líquidos hipotónicos).
- 2) Que se incorporen al plasma líquidos con una concentración de Na mayor a 145 mEq/l (ganancia de líquidos hipertónicos).

La pérdida de líquido hipotónico (agua) nos indica un LEC bajo y las causas en terapia se pueden deber a:

- Diuresis excesiva
- Vómitos
- Diarrea

Diabetes insípida

La DI central: Se produce al inhibirse la liberación de ADH en el lóbulo posterior de la hipófisis. Es la más común en UTI.

La DI neurogénica: Se produce por una mala respuesta del órgano renal frente a la acción de la ADH.

Las causas son menos cerebrales y pueden comprender el uso de aminoglucósidos, anfotericina, contrastes radiológicos, hipopotasemia, etc.

El defecto de la capacidad de concentración de orina es menor en la DI nefrogénica que en la DI central.

Diagnóstico

Hay un trastorno de la conservación del agua a nivel renal.

Hay una pérdida excesiva de orina que es casi agua pura.



Cuando se hace su tratamiento debe llevarse el Na a valores normales, disminuyéndolo hasta 10 mEq/l x día.

Hay que controlar cada 2 hs. el sodio plasmático durante el tratamiento con vasopresina porque se puede producir intoxicación acuosa e hiponatremia si empieza a resolverse la DI central.

La diuresis es exagerada con valores a veces mayores a 10 litros/24 hs.

El sodio urinario de un paciente con diabetes insípida es menor a 10 mEq/l. Empezar a tener valores mayores tiene significación, ya que está anunciando el principio de la resolución del problema.

Hipernatremia por ganancia de líquidos con sodio mayor a 145 mEq/l es rara, pero puede observarse en casos de reanimación cardiopulmonar con perfusión de CO_3HNa , ingesta de agua de mar, etc.

Resumen

Los trastornos en la concentración del Na plasmático son muy frecuentes en UTI y, como vimos, con una etiología bastante diferente a los casos de hiponatremia de consultorio externo.

En nuestra experiencia, más del 50% de los pacientes de UTI hacen hiponatremia en algún momento de su internación, a menudo por síndromes edematosos o por pérdida de líquidos corporales. Hay que recordar que, por ejemplo, las secreciones del intestino delgado o pancreáticas tienen alrededor de 145 mEq/l de Na; el sudor 80 mEq/l; las secreciones gástricas 55 mEq/l; y en una diarrea se pierden 40 mEq/l de Na.

A esto debemos agregar la enorme cantidad de internaciones en UTI por enfermedades intracraneales y traumatismos craneoencefálicos, en los que pueden presentarse hipo o hipernatremia.

El déficit de Na predispone a la hipovolemia que afecta la perfusión de órganos vitales, el organismo reacciona extrayendo agua de las células para mantener el volumen intravascular.

La pérdida de agua libre predispone a la hipertonicidad de los líquidos extracelulares y deshidratación celular, dando como consecuencia un cuadro clínico de depresión del nivel de conciencia, coma, convulsiones generalizadas y déficit neurológicos focales. Esta encefalopatía hipernatrémica tiene una mortalidad del 50%.

Para el bioquímico con experiencia no son ajenos valores de Na llamados *pánico*. Puede presentarse en la guardia un paciente geronte de más de 80 años que no consume sal, toma diuréticos y tuvo episodios de diarrea. Si al hacer las pruebas nos da un resultado de 100 mEq/l de Na y advertimos que no hay clínica aparente neurológica, podríamos pensar que está mal calibrado nuestro equipo. Sin embargo, luego de los chequeos correspondientes, el valor sigue igual. Estamos ante una hiponatremia de instalación lenta. En cambio, si el paciente tiene sintomatología evidente neurológica la hipo Na ha sido de instalación rápida.

Al mismo tiempo, podemos encontrar valores de 160 ó más de Natremia; a veces, con sólo preguntar en UTI, podemos evitarnos el pánico personal y los controles. Si el paciente tiene una diabetes insípida POP neuroquirúrgico, TEC, etc, tampoco pacientes con muerte cerebral, que esperan para ser ablacionados, pueden controlar sus electrolitos y los valores son extremos.

POTASIO

El catión K es el más abundante en el interior de la célula. Su dosaje es de rutina en los pacientes críticos. Los valores normales plasmáticos son:

3,5 a 5,5 mEq/l

Mientras que el contenido corporal total en un adulto es de aproximadamente 50 mEq/kg. Si tiene un peso de 60 kg tendrá 3000 mEq de potasio corporal total. Como el K extracelular sólo es del 2% del total habrá 60 mEq en los líquidos extracelulares.

Este concepto es interesante para comprender porqué se necesita perder mucho K para que éste baje en plasma y la mitad de ganancia del catión para que suba en la misma proporción. Las grandes reservas de K intracelular juegan un papel importante en la reposición por pérdidas de cualquier tipo.

Sin embargo, paradójicamente, en terapia intensiva se ve mucha más hipo que hiperkalemia.

Hipopotasemia

Se define como la concentración plasmática menor a 3,5 mEq/l.

Los motivos pueden ser:

- Desplazamiento transcelular
- Déficit de potasio

Desplazamiento

El potasio se corre al interior de la célula facilitado por la estimulación de los receptores β_2 -adrenérgicos sobre la membrana de los miocitos.

Enumeremos las principales causas del desplazamiento:

- Broncodilatadores beta agonistas
- Alcalosis de cualquier tipo
- Hipotermia
- Insulina

Déficit de potasio

Por disminución del aporte o por pérdidas.

Hay que diferenciar las pérdidas de K de origen renal de las extrarrenales.

Pérdida renal

- Tratamiento con diuréticos, aminoglucósidos y anfotericina B
- Déficit de magnesio
- Defectos de los túbulos renales
- Hiperaldosteronismo
- Enfermedad de Cushing

El déficit de magnesio altera la reabsorción de K a través de los túbulos renales. Cuando hay una hipokalemia refractaria al aporte, se procede a instituir tratamiento con magnesio, que corrige los valores de K.



Pérdida extrarrenal

- Diarrea
- SNG
- Vómitos
- Sudoración profusa

La causa principal es la diarrea grave o prolongada. Todos los procesos ascíticos edematosos expolian líquido del vascular, reduciendo las concentraciones de K que, sumado a SNG habitual en procesos intestinales obstructivos o inflamatorios, configuran un cuadro muy habitual en las salas de UTI.

Es frecuente encontrar valores por debajo de 3 mEq/l, generalmente acompañados de alcalosis metabólica. Asimismo, como la hipokalemia es bastante tolerada por el organismo y la reposición de K endovenoso requiere de vía central, a veces esta hipokalemia asintomática persiste varios días de internación. Cuando la concentración de K es menor a 1,5 mEq/l puede haber arritmias graves.

Disminución del aporte

- Desnutrición
- Alcoholismo
- Anorexia nerviosa

Hiperpotasemia

- Concentración de K > 5,5 mEq/l
Se pueden dividir en:

Sintomática

- Manifestaciones clínicas o electrocardiográficas

Se observa una disminución de la velocidad de la conducción eléctrica cardíaca, aparición de onda T en picos altos, disminución de la amplitud de las ondas P y se alarga el intervalo PR. Finalmente se produce asistolia ventricular. Si bien las manifestaciones comienzan después de los 6 mEq/l, son bien evidentes cuando alcanzan los 8 mEq/l.

*Asintomática***- Causas**

- Factores de redistribución del K⁺
- Acidemia
- Déficit de insulina
- Déficit de aldosterona
- Beta bloqueantes
- Ejercicio
- Sobredosis de digital
- Arginina
- Catabolismo tisular
- Relajantes musculares

La acidosis metabólica está íntimamente asociada a la hiperkalemia, por la liberación de K intracelular y por disminuir su excreción renal, aunque está claro que no en todos los casos ocurre esto y en la práctica diaria no se observa con la asiduidad que la teoría describe. Sin lugar a dudas, depende de la insuficiencia renal o de la acidosis tubular renal.

El ejercicio intenso aumenta la concentración de K plasmático por mionecrosis que disminuye rápidamente por el descanso.

- Alteraciones de la excreción
- Extrarrenal
- El colon elimina el 10% de la ingesta diaria. La constipación es causal de hiper K.
- Renal
- La insuficiencia renal produce hiper K cuando el filtrado glomerular desciende por debajo de 15 ml/min o si la diuresis es inferior a un litro/día en un adulto. Como excepciones hay que citar la nefritis intersticial y en diabéticos de edad avanzada, la escasa liberación de renina.
- La insuficiencia suprarrenal altera la excreción renal de K por caer la acción de la aldosterona. Los fármacos, a mi entender, son la principal causa de hiperkalemia por alteración de la excreción renal, el uso de diuréticos ahorradores de potasio y los antiinflamatorios no esteroideos en la terapéutica ha hecho que aparezcan estos casos.
- Exceso de aporte endógeno de K⁺
- Lisis tumoral
- *Crash syndrome*
- Reabsorción de hematomas
- Rbdomiólisis
- Hemólisis
- Hemorragia
- Hipermetabolismo

Exceso de aporte exógeno de K⁺

- Iatrogenia
- Sales de potasio
- Suplementos nutricionales
- Penicilina potásica
- Dietas hiposódicas
- **Espuria**

La hemólisis de cualquier tipo puede producir una falsa elevación del K. El torniquete hace liberar K de los músculos distales. Las leucocitosis mayores a 50 000 x mm³ o trombocitosis mayor a 1 000 000 x mm³ libera K durante la formación del coágulo, por lo que se recomienda en estos casos usar plasma heparinizado.

- Con función renal conservada pero con inadecuada excreción de K

Hipoaldosteronismo

- **Primario**

- Addison
- Hiperplasia adrenal congénita
- Heparina
- Pos remoción de adenoma adrenal



- Secundario

- ATR Tipo IV
- Nefritis intersticial
- Drogas tipo AINE
- SIDA
- Inhibidores de la ECA

Resistencia a la aldosterona

- Acidosis tubular renal distal hiperpotasémica
- Uropatía obstructiva
- Nefritis intersticial
- LES
- Amiloidosis
- Riñón en esponja
- Riñón transplantado

CALCIO

En muchas terapias intensivas de hospitales, los niveles de calcemia son analizados de rutina en pacientes críticos; aunque con frecuencia se halla hipocalcemia, el valor diagnóstico y terapéutico de este hallazgo no está claramente definido. Tampoco se sabe a ciencia cierta, a pesar de muchos trabajos internacionales al respecto, cuál de los datos tomar, si calcio total o calcio iónico. La hipocalcemia, ¿debe ser corregida? Los datos que arrojan los diferentes estudios concernientes a la fisiopatología detrás de esta condición y el posible beneficio de restaurar los niveles circulantes de calcio son escasos. Por otra parte, ¿cuándo es hipocalcemia? Es una incógnita que trataré de despejar más adelante.

Metabolismo del calcio

El ión calcio es importante en numerosos mecanismos regulatorios, tales como: contracción muscular, el sistema de coagulación, secreción hormonal, división celular, mantenimiento de la integridad celular, permeabilidad de las membranas celulares y control de reacciones enzimáticas. También se ha sugerido que el Ca está involucrado en el control de la respiración. La necesidad de una ajustada regulación de los niveles de calcio intra y extracelular es por lo tanto evidente. El valor medio de la desviación estándar del Ca sérico junto con el pH son los únicos que no aceptan dos DS y su valor normal sanguíneo es de:

Calcio sérico total

8,5 a 10,5 mg/dl ó 2,2 a 2,6 mmol/l

Calcio iónico en plasma

4 a 5,2 mg/dl ó 1 a 1,3 mmol/l

Es necesario, por lo tanto, asegurar aporte suficiente durante periodos de baja disponibilidad de calcio. Esto se cumple acumulando calcio en depósitos corporales.

Un adulto normal contiene alrededor de 1 a 2 kg de calcio. La mayor parte de esta cantidad, alrededor del 99%, se halla en el esqueleto como hidroxapatita y sirve como un reservorio casi inextinguible de calcio. El resto, alrededor de 10 g, está presente en tejidos y fluidos corporales. En plasma se lo encuentra:

- **Unido a proteínas** 43%
- **Ionizado** 47%
- **Resto en complejos** con fosfato, bicarbonato, citrato, lactato

El calcio se une al fosfato para formar cristales altamente insolubles de fosfato de calcio; si el producto de la concentración excede a ciertos valores, los cristales precipitan y son depositados en hueso o en casos extremos en otros órganos.

Regulación del calcio intracelular

En una célula de mamífero típica, la mayoría (90-99%) del contenido de calcio se halla en la mitocondria y microsomas unido a fosfatos. El contenido de calcio de las organelas, trabajando como un buffer, es teóricamente suficiente para restaurar el calcio citosólico alrededor de 500 veces. En numerosas células, aumentos transitorios de la concentración de Ca^{2+} , actúa como signo que permite que la célula responda a un estímulo externo. El gradiente entre el Ca^{2+} citosólico y extracelular es de alrededor de 1 000 a 10 000 veces y hace al Ca^{2+} una sustancia apropiada para inducir cambios rápidos en las concentraciones intracelulares con propósitos regulatorios. El influjo de calcio a través de la membrana celular ocurre principalmente:

- a través de canales específicos voltaje dependientes o
- a través de canales operados por receptor,
- canales ligados a proteína G que actúan a través de la activación de receptores de membranas sensibles a una variedad de sustancias endocrinas y paracrin, tales como adrenalina y endotelina.

También, pequeñas cantidades de Ca^{2+} se derraman lenta y pasivamente a través de la membrana. Una vez en el citoplasma, el Ca^{2+} puede:

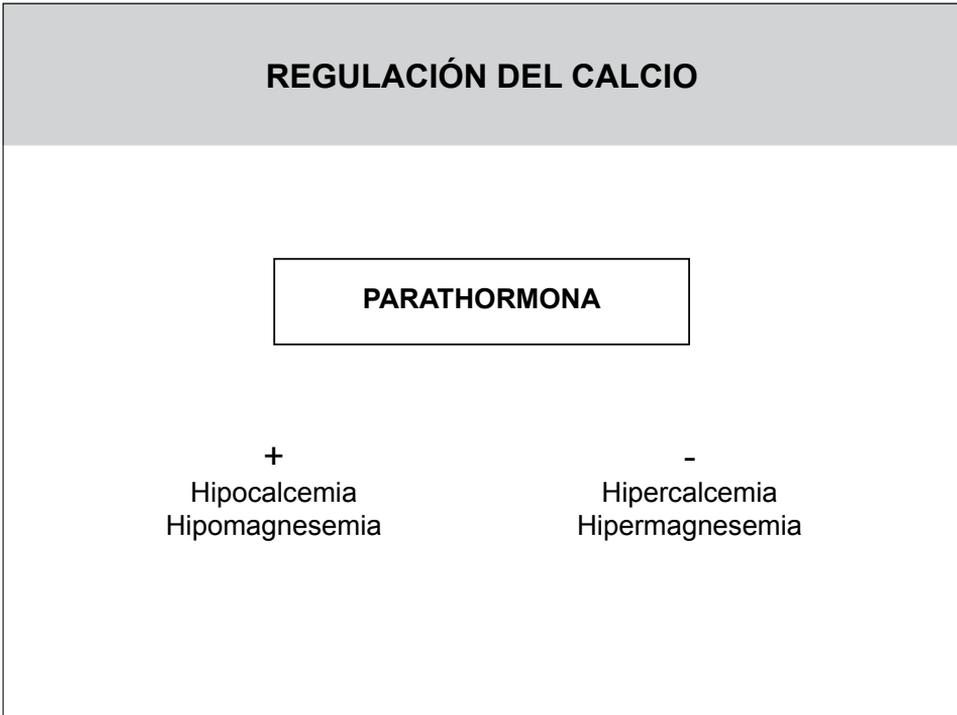
- permanecer en forma libre y tomar parte en, o regular, varios eventos intracelulares
- ser expulsado
- o ser transportado activamente en las mitocondrias, microsomas, retículo endoplásmico o, en caso de tejido muscular, en el retículo sarcoplasmático. El retículo endoplasmático está involucrado en un refinado ajuste de la concentración de Ca^{2+} , mientras la mitocondria y el retículo sarcoplasmático pueden absorber relativamente grandes cargas de calcio presentadas a las células.

Regulación del calcio extracelular

En las especies mamíferas, un sistema homeostático complejo ha evolucionado para mantener las concentraciones de Ca^{2+} extracelular casi constante. Para ello, se cuenta con un sistema sensor y un sistema efector.

- 1) Células paratiroides y células C de la tiroides censan el Ca^{2+} extracelular y responden con alteraciones apropiadas en sus hormonas regulatorias de calcio, hormona **paratiroides** y **calcitonina**.
- 2) **El sistema efector** comprende células en riñón, hueso e intestino, que responden a la estimulación hormonal para restaurar niveles de calcio.





Paratohormona (PTH) es secretada, vía un *feedback* negativo, como respuesta a cambios en niveles de Ca sanguíneo.

PTH actúa como el regulador de Ca extracelular más importante, uno de respuesta inmediata y otro más tardío. En el primero actúa el riñón y en el otro los huesos.

En el riñón, en minutos, PTH causa una reducción en la reabsorción tubular de iones fosfato y un aumento en la reabsorción tubular distal del Ca mediada a través de un aumento del AMP cíclico.

En horas, ocurre la liberación de Ca del hueso por activación de osteoclastos. Así, hay redistribución del Ca del esqueleto, que constituye un reservorio inmenso de calcio rápidamente intercambiable con la circulación.

Cuando la hipomagnesemia es muy importante se produce un efecto inverso, debido a que son necesarias concentraciones moderadas de Mg para intervenir en el proceso de liberación de PTH.

Durante una hipocalcemia más prolongada, niveles elevados de PTH estimularán la transformación renal de la prohormona circulante 25OH-vitD en la forma activa 1,25 di OH vit D o **Calcitriol**.

Esta hormona activa actúa en el intestino para estimular un aumento de actividad de proteína que une calcio y facilitar el transporte del calcio de la dieta desde la luz intestinal al torrente sanguíneo, principalmente en segmentos proximales del intestino delgado. Difusión pasiva del calcio en la mucosa también ocurre. Además, 1,25(OH)-vit D adicionalmente estimula la reabsorción ósea.

Secreción de Paratohormona

Las células paratiroides censan pequeñas disminuciones del Ca extracelular y responden en segundos aumentando la liberación de PTH. La secreción está regulada por un receptor de Ca

extracelular, que pertenece a la superfamilia de receptores acoplados a proteína G, causando un rápido aumento del calcio citosólico, probablemente desde depósitos intracelulares.

La relación entre secreción de PTH y niveles del Ca extracelular describe una curva sigmoidea de pendiente inversa (y empinada). El *set-point*, *in vitro*, descrito como el punto medio de la curva, es aproximadamente 1 mM del Ca extracelular para células paratiroides humanas normales, que está cercano al nivel del Ca sanguíneo en humanos. El tipo de curva asegura una respuesta pronunciada por las células paratiroides a pequeños cambios en el Ca extracelular. La liberación de PTH también es dependiente de la velocidad de la disminución del calcio. Un cambio rápido induce una respuesta mayor y viceversa.

Hay dos formas importantes de PTH circulante, PTH intacta, que es la forma activa biológicamente, y una familia de fragmentos inactivos, constituidos por la porción media y carboxilo terminal de PTH. La PTH intacta tiene un *clearance* rápido con una vida media de 2 a 3 minutos. Los sitios de *clearance* son el hígado y el riñón, con las células de Kupffer responsables del metabolismo de unos 2/3. La PTH también es captada en sus células blanco. Los fragmentos carboxilo terminal han complicado el análisis de PTH, especialmente en estados de aumento de la degradación de PTH, tales como en los pacientes graves. La secreción de PTH es mejor evaluada usando ensayos de dos sitios, específicos para la hormona intacta.

Efectores de la secreción de PTH

Numerosas sustancias, además del Ca, pueden afectar el patrón secretorio de las células paratiroides.

Vitamina D: Niveles elevados de $1,25(\text{OH})_2\text{-vit. D}$ inhiben la transcripción del gen de PTH en 2 horas. $1,25(\text{OH})_2\text{-vit. D}$ es un importante inhibidor de la proliferación de células paratiroides. El rol de vitamina D en la secreción de PTH está lejos de estar clarificado.

Magnesio (Mg^{2+}): El catión hermano del calcio es primariamente un ión intracelular. El déficit de Mg altera acciones sobre la reabsorción ósea por PTH y vit. D. Una disminución aguda en las concentraciones extracelulares de Mg estimula la secreción de PTH, y un incremento agudo la inhibe. De cualquier modo, el Mg es menos potente que el Ca como modulador de PTH y es dependiente de las concentraciones del Ca extracelular. Se ha sugerido que el Mg es necesario para la liberación de PTH desde los gránulos secretorios.

La hipocalcemia encontrada en los déficit de magnesio, se puede explicar como debida a secreción alterada de PTH.

Fosfato: Un aumento en los niveles del fosfato circulante es un estímulo poderoso para la secreción de PTH, pero este efecto es causado por la caída del Ca extracelular cuando se forma fosfato de calcio y se deposita en el hueso.

Catecolaminas: Receptores beta-adrenérgicos se encuentran en las células paratiroides y se ha propuesto que se secreta PTH por efecto de catecolaminas, mediado por AMPc. Ningún efecto en la liberación de PTH debido a alteraciones en el tono adrenérgico se ha demostrado en condiciones normales. Por el otro lado, las catecolaminas elevan los niveles de ácidos grasos libres circulantes y así podrían disminuir los niveles de Ca sanguíneo, por aumentar la unión a albúmina, con lo que aumentan los niveles de PTH.

Inervación: Se ha demostrado que las glándulas paratiroides están inervadas abundantemente y contienen varias sustancias neurohormonales, indicando un rol potencial de estas sustancias como moduladores de la función paratiroidea.

Cromogranina A: Un producto secretor de las células paratiroides que está co-almacenado y co-secretado con PTH, inhibe la secreción de PTH.



Citokinas: Sustancias inflamatorias también pueden influir en la secreción de PTH. Cuando se administraron soluciones de EDTA a pacientes con artritis reumatoidea, con descenso de los niveles de Ca extracelular, la respuesta de PTH fue menor que en los controles con una relación inversa significativa a la actividad inflamatoria.

Metabolismo óseo

El hueso es permanentemente remodelado a través de la reabsorción por los osteoclastos y de modo concomitante se forma hueso nuevo por los osteoblastos. Con el uso continuo, PTH administrada activa los osteoclastos indirectamente a través de células del estroma e induce reabsorción ósea. Sin embargo, con el uso discontinuo, PTH causa formación ósea. Tanto 1,25 (OH)₂-vit. D como PTH estimulan los osteoblastos y contribuyen a la diferenciación de los osteoblastos, y se ha demostrado que 1,25 (OH)₂ Vit D *up-regula* (hacia arriba; aumenta la expresión de los receptores) los receptores de PTH en los osteoblastos. Calcitonina inhibe la reabsorción ósea por efecto sobre los osteoclastos. El componente orgánico más importante del hueso, el colágeno tipo I, es producido por los osteoblastos, y el pelo péptido carboxiloterminale del colágeno tipo I puede ser medido en el suero como un marcador de reabsorción ósea.

Reabsorción y formación están unidas estrechamente por varios factores paracrinos, tales como TNF alfa, interleukina 1 (IL-1). La reabsorción ósea por los osteoclastos causa concentraciones locales de Ca tan altas como 40 mM; también se ha sugerido un efecto regulatorio sobre la hematopoyesis, por estas grandes fluctuaciones del Ca extracelular.

Mediciones del calcio

Mediciones del contenido sérico total de calcio está firmemente establecido como un test de rutina.

Este valor es dependiente de los niveles de albúmina circulante y, en casos de hipoalbuminemia, se encuentran niveles bajos de calcio sérico.

Hay fórmulas para ajustar los niveles de calcio a los niveles de albúmina, pero la fracción de calcio ionizado en circulación es el biológicamente activo.

Si recordamos que el 43% del calcio está unido a las proteínas y fundamentalmente a la albúmina, cualquier proceso que haga descender el nivel de albúmina en el vascular y trasladarla al intersticio, como los procesos inflamatorios graves, hará descender drásticamente el valor medido de calcio. Ahora bien, se ha convenido que por la disminución de albúmina se puede corregir el calcio iónico disminuyendo su valor normal. Si tomamos una albúmina normal de 4 g% y tenemos dosada en sangre 3 g%, el valor normal de calcio iónico será de 0,8 mmol/l, en vez de 1 mmol/l.

Factor de corrección

Disminuir 0,2 mmol/l el valor normal del calcio iónico por cada gramo de disminución de la albúmina plasmática.

Abreviando, si dosamos un valor bajo de calcio iónico, éste no significa nada hasta no saber el valor de la albúmina plasmática y hacer la corrección pertinente. Ése es un problema de la evaluación del valor de laboratorio, pero no es el único, ya que las variaciones en el pH también alteran el valor del calcio iónico.

Cuando el pH aumenta, también aumenta la unión de las proteínas al calcio iónico y por lo tanto el valor medido es menor.

Al revés, cuando el pH es bajo, disminuye la atracción de las proteínas por el calcio iónico y su valor medido aumenta.

En terapia intensiva es más que frecuente encontrar pacientes con procesos inflamatorios, sepsis, etc. Por lo tanto, la primera pregunta sería: ¿para qué medimos el calcio iónico? y la segunda, ¿cómo usamos el valor que obtenemos?

En los pacientes graves hay pobre correlación entre el nivel de calcio sérico total y el Ca iónico, aun después de ajustar los niveles de albúmina sérica. En los pacientes graves, se encuentran a menudo ***cambios en ácidos grasos libres y pH***.

Los ácidos grasos libres incrementan la unión del calcio con la molécula de albúmina y se sabe que aumentan durante las enfermedades, debido a lipólisis, y después de infusiones de lípidos intravenosos.

Cambios en las concentraciones de otras sustancias quelantes, tales como fosfato, bicarbonato, albúmina, citrato y sustancias de contraste, pueden disminuir los niveles de Ca iónico circulante.

¿Qué pasa con el calcio total?

Los niveles séricos de calcio total están disminuidos en el 70-90% de los pacientes de Terapia. Cuando se mide el calcio iónico, se encuentra hipocalcemia en el 15-50%. Se ha descrito hipocalcemia aguda en una variedad de condiciones tales como sepsis, pancreatitis, y politrauma.

Se ha demostrado que la hipocalcemia en pacientes críticos tiene relevancia pronóstica. En estudios de estos autores, realizados en el departamento de emergencia y en pacientes de terapia, se encontró que la hipocalcemia y niveles incrementados de PTH se relacionan con:

- una mortalidad aumentada
- con la severidad de la enfermedad

Hay pocos estudios en relación con el curso natural de la hipocalcemia en los pacientes graves, pero se ha demostrado que el calcio iónico, generalmente, retorna a valores normales en 5-6 días luego de la recuperación. En aquellos pacientes sometidos a cirugía mayor, se halló una alteración menos pronunciada. Así, a menudo se ve hipocalcemia en los pacientes más graves y esta condición está asociada con un aumento de la morbimortalidad.

En nuestra experiencia, entonces, dosar calcio iónico es importante, no para corregir el valor que encontremos por parte del terapeuta, sino como un dato más de disfunción endocrina o de la incapacidad del organismo para corregir la hipocalcemia, lo que demostraría —como lo soportan nuestros estudios y muchos otros— que, en el contexto general del paciente grave, han fallado los mecanismos reparadores de la hipocalcemia. Si entendemos que para que actúe la Vit D, por ejemplo, necesitamos un intestino sano y una piel sana, o que para que actúe la PTH necesitamos un riñón sano, no hay que ser muy perspicaz para entender que en el paciente grave, muchas veces las disfunciones de órganos comprometen seriamente los mecanismos homeostáticos.

En un estudio realizado por nosotros sobre 300 ingresos a UTI, se encontró disminución del calcio iónico en el 36,8% de los pacientes.

Todos estos mecanismos de disfunción hacen que el paciente presente un cuadro de mayor gravedad.

Nos podríamos preguntar, si no puede reponer el calcio, ¿cuántas otras cosas no puede reponer?



Resumiendo:

- a) El calcio iónico es más fidedigno que el total en pacientes de UTI.
- b) El valor encontrado no necesariamente significa hipocalcemia, ya que la concentración de albúmina y el pH sanguíneo modifican su valor.
- c) No se debe informar corregido porque, justamente, el significado del valor va más allá de la medición de la concentración.
- d) El valor de calcio iónico bajo obtenido debe interpretarse como un dato más de las disfunciones paratiroideas, intestinal, quemados (piel) o renal.
- e) Significa un dato de gravedad y mayor mortalidad si al ingreso del paciente, éste presenta hipocalcemia iónica.
- f) La heparina en concentraciones exageradas produce un efecto quelante y disminuye la medición del calcio iónico.
- g) Si usamos para adultos una gota y 5 ml de sangre no hay diferencia, en cambio, para neonatos se debe diluir la heparina a 1/7 para un ml de sangre en jeringa.

PTH e hipercalcemia

Niveles elevados de PTH se hallan en una variedad de situaciones tales como IAM, pancreatitis, sepsis y cirugía con complicaciones posoperatorias. Niveles elevados de PTH sin disminución de los niveles de Ca iónico se han relacionado con una pobre sobrevida. Durante estadías prolongadas en Terapia, niveles elevados de calcio se encuentran en 15% de pacientes graves, asociados con secreción elevada de PTH. Este grupo se caracteriza por severa hipocalcemia precozmente. En otro estudio, hipercalcemia tardía se encontró correlacionada con:

- hipocalcemia precoz
- el número de disfunción de órganos en el primer día en terapia, y
- secreción elevada de PTH

Parece poco probable que la inmovilización de los pacientes graves cause hipercalcemia tardía, debido a que esta condición causa hipercalcemia con niveles bajos de PTH en general. Se ha propuesto una desviación en la secreción de PTH disparada por algún factor desconocido en enfermedades graves prolongadas.

Otras causas de hipercalcemia

Las células tumorales sintetizan un péptido similar PTH ocasionando hipercalcemia; esto se ha visto en cáncer de pulmón, esófago, estómago, etc., es decir, que aún sin metástasis ósea podemos encontrar hipercalcemia en pacientes con procesos malignos. Las manifestaciones clínicas de la hipercalcemia son variadas, la más impactante es la nefrocalcinosis con poliuria; en el sistema cardiovascular produce hipotensión e hipovolemia y en el gastrointestinal náuseas, vómitos, constipación, íleo y pancreatitis. Por último, sobre el sistema neurológico puede llevar al coma.

Se han descrito casos de hipercalcemia en alcohólicos crónicos que por dolor abdominal o acidez abusan de compuestos con carbonato de calcio, normalmente antiácidos.

¿Cuál es la causa de hipocalcemia en Terapia?

Varias alteraciones durante las enfermedades graves se han sugerido como causales de hipocalcemia. Se ha propuesto que el desarrollo de hipocalcemia ocurre cuando el calcio deja

el espacio vascular o es quelado más rápidamente que lo que puede ser restaurado. Este flujo podría estar relacionado con una quelación aumentada del calcio o por precipitación debida a:

- hiperfosfatemia, o
- citrato,
- saponificación en caso de pancreatitis,
- rabiomiólisis, o
- acumulación aumentada del calcio intracelular,
- pérdidas urinarias, o
- hemodilución

Otras explicaciones son:

- un fallo en la secreción de paratiroides, o
- resistencia a la acción de la PTH en el hueso y riñón,
- fallo del riñón para producir $1,25(\text{OH})_2 - \text{vit D}$, o
- resistencia a la acción de la $1,25(\text{OH})_2 - \text{vit D}$ en los órganos blanco

También niveles elevados de calcitonina podrían, teóricamente, alterar la movilización del Ca iónico. La causa de hipocalcemia no está clara, pero nuevos estudios traen algo de luz al problema. El hipo-paratiroidismo primario es un desorden raro y no es responsable por la alta prevalencia de hipocalcemia en pacientes críticos. Niveles bajos de PTH se ha demostrado que son parte de fallo multiorgánico, en pacientes con hipocalcemia y sepsis, pancreatitis, y rabiomiólisis.

Se ha sugerido que podría estar presente, circulante, un factor inhibidor de la glándula paratiroides.

Intervenciones terapéuticas realizadas en terapia podrían disminuir los niveles de Ca iónico, por ejemplo, el citrato se usa como anticoagulante y aumenta la quelación del Ca. Pacientes que no tienen enfermedades graves y se operan no desarrollan hipocalcemia después de transfusiones con sangre que contienen citrato, y sí lo hacen pacientes con patologías más graves.

El citrato es metabolizado en tejidos y excretado por hígado y riñón. Este metabolismo está alterado durante la hipotermia (cirugía cardiovascular) e insuficiencia renal o hepática.

Por consiguiente, los pacientes graves podrían responder a las transfusiones con sangre citratada con una disminución de Ca iónico más pronunciada. Además, infusiones de lípidos pueden aumentar la unión del Ca iónico a la albúmina y así disminuir el Ca iónico.

Numerosos trabajos abonan la teoría de que la causa de hipocalcemia en UTI no tiene relación con la pérdida de calcio por orina.

En años recientes, procalcitonina – PCT, el pro péptido de CT, está elevado en pacientes graves con infecciones bacterianas en relación con la gravedad de la enfermedad. Se ha sugerido a la PCT como un marcador de infección e inflamación, pero los efectos de PCT sobre el metabolismo del calcio no están claros. PCT no está presente constitucionalmente en circulación. Niveles incrementados de PCT siguen a la elevación de TNF – alfa. La elevación de PCT ocurre sin ningún incremento en los niveles de CT. El origen de la secreción de PCT no está claro, pero se ha propuesto a las células de pulmón como el principal origen.



Déficit de Vitamina D

Por falta de producción

- Deficiencia dietética y luz solar
- Mala absorción
- Enfermedad hepática o renal avanzada
- Sepsis, pancreatitis o quemados

En la población de ancianos crónicamente enfermos, muchos pacientes tienen un pobre estado de vit D antes de un episodio de enfermedad grave. La formación de 25(OH)-vit D está reducida solamente en pacientes con una pronunciada reducción en la función hepática. En pacientes graves con disfunción multiorgánica podría presentarse esta reducción profunda. Cuando a pacientes graves se han dosado niveles circulantes de 25(OH)-vit D, se encontró que estos niveles están reducidos, en especial en pacientes con hipocalcemia y sepsis. De cualquier modo, la hidroxilación en el riñón, para formar 1,25(OH)₂-vit D, es generalmente el paso crucial para obtener la hormona activa. En pacientes con rabdomiolisis, quemados, sepsis y pancreatitis, se ha demostrado una síntesis renal reducida de 1,25(OH)₂-vit D.

Se ha propuesto que la acumulación de calcio en el espacio extra o intracelular conduce a la hipocalcemia. En modelos experimentales de sepsis o en pacientes sépticos se ha demostrado niveles intracelulares de Ca iónico aumentados en hepatocitos, músculo liso aórtico y células sanguíneas. En otros estudios, se ha demostrado que no hay ningún cambio ni una disminución en los niveles de Ca intracelular en animales de experimentación. Un aumento fisiológico en los niveles de calcio citosólico libre en células viables difícilmente podría causar algún cambio en las concentraciones de Ca iónico en sangre, debido a que el gradiente de Ca libre a través de la membrana celular normalmente es muy alto. Un flujo aumentado de calcio a la célula podría ser más pronunciado en tejidos dañados por isquemia e hipoxia; además, en sepsis se ha encontrado un aumento del contenido del calcio tisular total en el músculo. La mitocondria puede actuar como un vertedero para el Ca iónico incrementado; se ha demostrado que este compartimiento intracelular libera Ca durante hipoxia, contribuyendo al incremento de los niveles de Ca iónico.

Debido a una inhibición de la síntesis de ATP durante la isquemia, la actividad de las bombas de calcio están deprimida y los niveles de Ca iónico aumentado. En células necróticas, podría ocurrir calcificación mitocondrial debido a la acumulación de fosfato de calcio.

En nuestros resultados se ve con claridad que la hipocalcemia estuvo relacionada con el grado de inflamación, medida por niveles de citocinas (tales como TNF alfa) y PCT. Se la encontró en sepsis con bacteriemia más que en SIRS.

Lo realmente interesante es una teoría que explicaría la hipocalcemia como mecanismo protector de la célula dañada en procesos inflamatorios. Se ha sugerido que podría ser un mecanismo protector que limita los requerimientos celulares de O₂ y el daño celular al disminuir el calcio.

La formación de edema por extravasación de proteína desde el compartimiento vascular es un hallazgo bien conocido durante sepsis/SIRS. Este hallazgo es el resultado de un cambio en la permeabilidad microvascular por mecanismos entendidos aún de forma incompleta. Diversas sustancias, tales como trombina, histamina, citocinas pro inflamatorias, endotoxinas y factores del complemento aumentan la permeabilidad endotelial. En pacientes graves, un aumento de la unión del Ca iónico a la albúmina podría ocurrir debido a los niveles aumentados de ácidos grasos libres comúnmente vistos en estos pacientes. Cuando

ocurre extravasación de proteínas, la fracción de calcio unida a la albúmina sérica también pasa al intersticio. Así, las causas de hipocalcemia en pacientes graves son complejas y podrían diferir entre grupos de pacientes. Un denominador común parece ser la inflamación sistémica.

¿Por qué los niveles de Ca iónico no son restaurados por la PTH?

Como causa de la insuficiente restauración del Ca iónico en pacientes graves se ha propuesto:

- una secreción alterada o
- alteración de la acción,
- síntesis alterada y
- acción de Vitamina D o una combinación de estas causas.

Insuficiencia de PTH

Por hipoparatiroidismo primario

Por hipoparatiroidismo secundario

Este último debido a sepsis, cirugía, tumor, quemados, hemocromatosis, autoinmune, pancreatitis, hipo e hiper magnesemia.

Además, en pacientes quirúrgicos, los niveles de PTH están elevados (normalmente < 55 ng/l) a pesar de niveles de Ca iónico normal, y los valores elevados de PTH vistos en los pacientes con sepsis no declinan cuando los niveles de Ca iónico son restaurados. Así, la secreción de PTH está regulada para arriba (*up-regulada*), pero a pesar de este incremento, la hipocalcemia es común en los pacientes graves. Previamente se especuló acerca de un factor circulante atenuante de la respuesta de PTH, en el censo del *set-point* de los cambios del Ca iónico. Se vio que altas concentraciones de IL-6 poseen la propiedad de inhibir la secreción de PTH *in vitro*, y previamente se demostró que IL-1 tiene el mismo efecto. Este hallazgo también es consistente con estudios previos en pacientes con artritis reumatoidea. Este desorden está caracterizado por niveles crónicamente elevados de citocinas y, en estos pacientes, la respuesta de PTH a la hipocalcemia aguda se halló disminuida. Este hipoparatiroidismo podría ser interpretado como parte del síndrome de disfunción multiorgánico.

Un interjuego entre mediadores inflamatorios y secreción de PTH en sepsis es obvio pero difícil de definir en términos lineales. Una alteración de la secreción de PTH inducida por mediadores inflamatorios durante enfermedad grave es probable, pero también podrían influir otros factores aun no identificados.

Durante la enfermedad grave, ¿la hipocalcemia es favorable o nociva?

Se sabe que un aumento pronunciado del Ca iónico es citotóxico y podría ocurrir durante la isquemia y sepsis. Un aumento del nivel de Ca iónico no es un hallazgo consistente y podría diferir entre los órganos.

Niveles aumentados de calcio iónico en hepatocitos, aumentan la respuesta de proteínas de fase aguda y el daño celular; en el músculo esquelético, aumenta la resistencia a la insulina y el catabolismo proteico. También, linfocitos, monocitos y macrófagos, que juegan un rol clave en la respuesta inflamatoria y en la defensa del huésped, muestran Ca iónico aumentado en sepsis. El Ca iónico elevado, altera la proliferación y la activación de linfocitos T. Se ha demostrado que cambios de los niveles del Ca extracelular y bloqueantes de canales de calcio alteran la producción de IL-6, TNF alfa e IL-1 en las células inmuno-competentes.



La administración de bloqueantes de canales de calcio tiene efectos positivos en la sobrevida, en varios estudios en animales con sepsis. Podría concluirse que la regulación del Ca es importante en la defensa del huésped a la sepsis, pero en los pacientes graves, las consecuencias de intervenciones dirigidas a la normalización de los gradientes de calcio son desconocidas.

¿Es beneficiosa la administración de calcio?

En los pacientes graves hay una relación directa entre los niveles de calcio ionizado en sangre y la tensión arterial (TA). Además la administración de calcio en los pacientes afectados se ha visto beneficiosa en sus efectos hemodinámicos a corto plazo, tales como aumento de la TA y del índice de trabajo sistólico de ventrículo izquierdo. Varios otros estudios realizados en humanos han demostrado efectos sobre la TA con la administración de calcio.

Si la hipocalcemia está relacionada con pobre sobrevida, la suplementación del calcio parece factible en la mejora del curso de los pacientes graves. Sin embargo, en humanos, no se ha realizado ningún estudio investigando esta posibilidad. La administración, tanto de bajas como de altas dosis de calcio ha demostrado aumentar la mortalidad en ratas con sepsis, y los niveles sanguíneos de Ca no se correlacionan con la hemodinamia en cerdos sometidos a sepsis poli microbiana intrabdominal sin shock. El hecho de que la hipocalcemia esté relacionada con un aumento de mortalidad no significa de forma automática que el calcio debiera ser suplementado. El efecto potencialmente positivo sobre la hemodinamia ha demostrado ser transitorio y los efectos negativos en la sobrevida, en algunos estudios animales, deben ser tenidos en cuenta. Se ha sugerido que la hipocalcemia debería ser corregida en las siguientes situaciones:

- Cuando es responsable de tetania
- Durante inestabilidad hemodinámica o en fallo circulatorio agudo, en especial en pacientes dependientes de vasoconstrictores

A la fecha no hay ningún estudio que apoye el uso general de la suplementación de calcio en pacientes hipocalcémicos.

En muchas terapias se conoce el beneficio inmediato de la administración de calcio, y es difícil escapar a su uso cuando hay problemas de contractibilidad cardíaca e inestabilidad hemodinámica, pero hay que recordar que el calcio es un gran tóxico celular y su aumento intracelular contribuye en gran medida a la muerte celular, como se ha demostrado en casos de hipoxia.

El aumento del calcio intracelular activa fosfolipasas, ruptura de membranas celulares, generación de ácidos grasos libres tóxicos y fosfolípidos. Todo el proceso culmina en lesión y muerte celular.

MAGNESIO EN UTI

El magnesio es un ión crítico y esencial para la vida; interviene como cofactor en más de 3 000 reacciones enzimáticas en las que está presente el ATP y en más de 300 reacciones enzimáticas, endocrinas y de síntesis de proteínas. Es importante en la actividad muscular y regula el movimiento del calcio hacia el interior de los miocitos, manteniendo la contractibilidad cardíaca y el tono vascular periférico.

Según Dacey Michael, el 65% de los pacientes de terapia intensiva hacen hipomagnesemia. Chernow reportó que hipomagnesemia en posoperatorios eleva la mortalidad.

Distribución en el humano*Reserva intracelular*

- Hueso y músculo

Extracelular

- Unido a proteínas 30%
- Quelado a diversos aniones 15%
- Ionizado o activo 55%

Valores normales

Total: 1,7 a 2,4 mg/dl Iónico: 0,40 a 0,59 mmol/l

Intracelularmente el Mg se encuentra el 53% en hueso, el 27% en músculo, el 19% en tejidos blandos, 0,7% en hematíes y 0,3% en plasma. Esta escasa cantidad en plasma limita la apreciación de falta de magnesio corporal en pacientes con clínica de hipomagnesemia.

Un adulto contiene 0,33 mg/kg de Mg.

Hay trabajos que nos dicen que la población rural de los EEUU posee valores plasmáticos más altos que la población urbana de grandes metrópolis. Recientemente, un trabajo de colegas de Asunción (Paraguay) reflejó que allí no hay diferencias significativas entre población urbana, urbana rural y rural, lo que manifiesta que la alimentación es similar, mientras que en las grandes ciudades la comida chatarra y el déficit de frutas y verduras modifican los valores de Mg, un catión que se consume con la alimentación.

Consumimos de 200 a 350 mg/día de Mg. La mitad se adsorbe en yeyuno e íleo. El riñón filtra 2,5 gr de Mg por día y excreta 5% del total. El resto se reabsorbe por el túbulo renal usando el Na como co-transporte.

**Análisis**

El suero es preferible al plasma, porque éste puede estar contaminado con citrato, EDTA o aniones que fijan el Mg. La Hheparina sería el único anticoagulante permitido. Los métodos colorimétricos vienen siendo perfeccionados últimamente. El magnesio iónico se dosa con electrodos selectivos para sangre entera o plasma.

Excreción urinaria

Se eliminan de 5 a 15 mEq/24 hs. de Mg por orina. Cuando por alguna causa el Mg plasmático baja, los riñones ahorran Mg.

Disminuyen la reabsorción:

- Expansión de volumen intravascular
- Acidosis metabólica
- Diuréticos
- Hipercalcemia
- Hipermagnesemia
- Hipofosfatemia

Aumentan la reabsorción:

- Hormona paratiroidea
- Hipomagnesemia
- Hipocalcemia
- Vitamina D
- Alcalosis metabólica
- Depleción de volumen

Fisiopatología

El Mg modula la función cardiovascular a través de la regulación del transporte de iones. Una reducción del Mg disponible compromete la actividad de la ATPasa Mg dependiente.

El Mg, como segundo mensajero, transmite y amplifica señales de la superficie celular y modula las funciones celulares.

La acidosis y la isquemia provocan la salida del Mg de la célula. El tono adrenérgico promueve la ruptura de los lípidos que quelan el Mg disminuyendo los niveles de Mg activo.

El déficit de Mg intracelular reduce el ATP e incrementa el Na y favorece la salida de K al exterior de la célula. Como el Mg bloquea los canales de Ca, el déficit de Mg desarrolla una sustancial elevación del Ca⁺⁺ intracelular, ión de elevada toxicidad celular.

Hipomagnesemia

La disminución del Mg es muy frecuente en los pacientes hospitalizados; sin embargo, es muy común que pase inadvertida.

Es posible que su baja concentración plasmática con respecto al total corporal incida en las posibilidades de detectarlo, por eso no sólo hay que dosar Mg sino detectar las posibles causas que favorezcan la hipomagnesemia.

Causas

Pérdidas incrementadas por riñón

- **Injuria tubular:** Beta agonistas, diabetes, alcoholismo, ciclosporina
- **Drogas:** Digoxina, anfotericina B, aminoglucósidos, platino
- **Diuréticos de asa:** Tiazidas

Las pérdidas de Mg por el riñón son muy comunes en el paciente de terapia intensiva, por el tipo de drogas que se utilizan, fundamentalmente diuréticos y antibióticos del tipo amikacina o gentamicina, también en los tratamientos para distintos tipos de cáncer que usan platino y en los pacientes trasplantados, con ciclosporina como inmunodepresor.

Pérdidas gastrointestinales

- Diarrea. Emesis
- Succión nasogástrica
- Síndrome de intestino corto
- Síndrome de mala absorción
- Pancreatitis

Si a esto le sumamos que hay un sinnúmero de pacientes posoperatorios de cirugía abdominal con expoliación de líquidos por SNG, emesis, y diarrea, no es extraño que el Magnesio sea un catión que está sometido a pérdidas habituales que provocan su bajante plasmática. Pero la diarrea secretora puede provocar un importante déficit de Mg, puesto que su concentración es elevada en el tracto gastrointestinal bajo, no sucede esto con las secreciones digestivas altas. Por lo expuesto, los vómitos tienen menor importancia que la diarrea en la baja de la concentración del Mg plasmático.

Redistribución intra y extra celular

- Infusión de glucosa o aminoácidos
- Catecolaminas
- Acidosis metabólica de cualquier tipo
- Insulina
- Síndromes de realimentación

Los aminoglucósidos bloquean la reabsorción de Mg en la rama ascendente del asa de Henle. A su vez, por ser un catión intracelular, mayoritariamente está sometido a cambios en su concentración por lo que se denomina redistribución intra y extracelular. Las distintas infusiones que se administran al paciente modifican la carga iónica y también la adición de sustancias quelantes del Mg modifican su concentración plasmática. Es sabido que el Mg como sulfato no se debe agregar en la misma bolsa de la alimentación parenteral pues los lípidos que ésta contiene lo quelan, reduciendo su actividad.

Es todo un capítulo la nutrición del paciente de terapia intensiva. El gasto calórico se triplica, pues la pérdida por sondas, drogas, etc., es muy elevada; el Mg es un ión a tener muy en cuenta en el paciente desnutrido; las repetidas transfusiones de sangre, en pacientes con disfunción hepática o intestinal, hacen que se acumule citrato (ya que éste se metaboliza en el hígado), que se usa como anticoagulante en éstas, y es un poderoso quelante del Mg.

Se han descrito bajas de hasta el 30% en pacientes alcohólicos y en el 85% de los pacientes con *delirium tremens*. Esto se atribuye a la malnutrición y la diarrea crónica, pero además, el Mg es necesario para la transformación de la tiamina en pirofosfato de tiamina, por lo tanto, el déficit de Mg puede hacer caer la concentración de tiamina aunque el aporte de ésta sea suficiente.



Otras causas

- Malnutrición
- Nutrición parenteral total
- Depleción del fósforo
- Sangre nitratada
- Hipertiroidismo
- Hipercalcemia
- Hipoalbuminemia

Es sabido que el Magnesio es un magnífico agente antiarrítmico, mejora y evita la aparición de fibrilaciones; durante un tiempo se administró SO_4Mg_2 a los pacientes que tenían un IAM para prevenir fibrilación ventricular. Luego, múltiples trabajos internacionales demostraron que no mejoraba la morbimortalidad agregar Mg a este tipo de pacientes.

Efectos clínicos

Aunque no existen manifestaciones clínicas patognomónicas del déficit de Magnesio, vemos un sinnúmero de datos que nos dan una idea de la importancia de este ión.

Arritmias

El Mg es necesario para el funcionamiento adecuado de la bomba de membrana en las células cardíacas; cuando baja produce despolarización y origina taquiarritmias. A su vez, el déficit de Mg favorece la cardiotoxicidad digitalica.

Se pueden observar fibrilación auricular, vasoespasmo y cambios en el electrocardiograma (QT y PR prolongados, pico en T).

Efecto neurológico

Sobre el sistema neurológico, la falta de Mg incrementa los trastornos neuromusculares, entre ellos convulsiones y fasciculaciones y pérdida de conciencia.

Sobre el sistema endocrino, la falta de Mg estimula la secreción de paratohormona y favorece la resistencia a la insulina. Sobre el pulmón, se sabe desde hace muchos años que el Mg es un potente broncodilatador, por lo que su falta puede dar broncoconstricción. El incremento de las citokinas proinflamatorias fue comprobado con el consiguiente daño endotelial.

Hipermagnesemia

Es muy rara, y generalmente se debe a exceso de corrección de bajas concentraciones de Mg. Es frecuente encontrar Mg alto en pacientes con acidosis severas, ya que al ser un catión intracelular se comporta como el K, en acidosis extremas intercambia H⁺. Pero esto se soluciona en cuanto se normaliza el pH. La sintomatología clínica que acompaña a la hipermagnesemia puede resumirse en:

- Bradicardia, asistolia, hipotensión y bloqueo cardíaco
- Depresión respiratoria
- Disminución de la agregación plaquetaria
- Desórdenes neuromusculares, parálisis
- Coma (mayor de 5 mg/dl)
- Náuseas, vómitos, piel caliente

Se ha descrito al Mg como un bloqueante fisiológico del calcio, así actúa como un antagonista de éste en el sistema cardiovascular.

La hemodiálisis es el tratamiento de elección para la hipermagnesemia grave, pero se puede recurrir a la administración de gluconato de calcio para corregir transitoriamente los efectos cardiovasculares del aumento del Mg.

Usos clínicos del Mg

El Mg es un broncodilatador pero su uso como tal todavía requiere de más ensayos clínicos.

Es aceptado su uso en preeclampsia y eclampsia por su potente poder de suprimir las convulsiones, prefiriéndose a la fenitoína; el mecanismo es desconocido pero puede ser multifactorial: estabilización de la membrana neuronal, mejoría del flujo sanguíneo cerebral, tendencia a disminuir el vasoespasmo cerebral y efectos antiplaquetarios.

También está establecido su uso en la taquicardia ventricular de la punta también llamada *torsade de pointes*.

Es bien conocido el rol del Mg en el tratamiento de las arritmias supraventriculares. Se prefiere su uso al de amiodarona en arritmias auriculares.

Moran propone que la acción antiarrítmica se produce por el bloqueo de los canales de calcio.

Qué magnesio dosar

Numerosos autores coinciden en que una baja en la concentración del Mg total puede no reflejar el Mg corporal total y así puede no identificar a los pacientes con déficit de Mg. Del mismo modo, una baja en la concentración del Magnesio iónico puede no representar un déficit de Mg.

Además, los cambios en el Mg iónico pueden ocurrir rápidamente con la administración de productos sanguíneos, redistribución en las células, cambios en el pH, terapias concomitantes, etc.

Bajos niveles de Mg i pueden ser semejantes al síndrome eutiroideo enfermo, donde bajas en la concentración de hormona tiroidea no tienen correlación clínica con síntomas de hipotiroidismo.

Markell establece que en sujetos normales la correlación entre Mg total y Mg ionizado es buena. Sin embargo, en pacientes críticamente enfermos, pequeños efectos causan pronunciados cambios, disminuyendo la concentración de Mg iónico y Calcio iónico, pero manteniendo estable la de Mg total y Calcio total. Hipoxia, alcalinización, infusión de fluidos, sangre nitrada producen rápidos cambios en la concentración del catión Mg.

Altura y col. reportan que en diferentes situaciones y enfermedades hay niveles distintos de Mg total y iónico, destacándose IAM, *stroke* embarazo, asma, síndromes coronarios, etc.

También Fiser encuentra en trabajos con niños sanos y enfermos que en los primeros no hay diferencia en los dos dosajes, mientras que en los enfermos de gravedad es ostensible la diferencia de valores encontrados entre Mg total y iónico.

Nosotros analizamos en 2001 el Mg total y el Mg i en 300 ingresos a UTI con diferentes patologías, con similar Apache II, y encontramos que es muy frecuente la hipomagnesemia y dentro de éstas la iónica (63,15% de los ingresos) es más acentuada que la total (42% de los ingresos). La hipermagnesemia sólo estuvo en el 13% de los pacientes y eso se debe a acidosis extremas, pero en ninguno de estos casos el Mg iónico se presentó por arriba de los valores normales.

Destacamos la íntima relación del Mg i bajo con la disminución, al mismo tiempo, del Ca iónico (36,8% de los ingresos).

Más del 90% de los pacientes que tenían bajo el Ca⁺⁺ iónico, también tenían bajo el Mg⁺ iónico.

Si comparamos en cambio el total de ingresos, registramos que hubo muchos más pacientes con Mg i disminuido que pacientes con Ca i disminuido.

Por lo dicho anteriormente y nuestra experiencia personal podemos afirmar, emulando a Christopher Foley de la Universidad de Virginia, en un trabajo publicado en *Critical Care Medicine* de 1998: “Es la consecuencia clínica de la hipomagnesemia la que requiere tratamiento y no su concentración”.

Crear que un paciente con Mg iónico bajo padece de hipomagnesemia es un grave error ya que el Mg iónico debe tomarse como un valor más, que refleja el grado de estrés celular y que indudablemente caracteriza a pacientes con más morbilidad y más días de estadía en UTI.

Por otra parte, es sumamente conocido que múltiples posoperatorios conllevan una baja en distintos iones, como lo refleja el trabajo de Nacul, E, publicado en *CCM* en 2000: “Los pacientes quirúrgicos que ingresan a UTI presentan una alta prevalencia de deficiencias en la concentración de electrolitos”.



- Hipocalcemia 50%
- Hipomagnesemia 50%
- Hipokalemia 12%
- Hipofosfatemia 37%

En nuestra observación, la presencia de hipokalemia va acompañada con mucha frecuencia de déficit de mg.

Cuándo dosar magnesio

Hay que diferenciar entre pacientes sintomáticos, con clínica de falta de Mg y valores bajos de Mg total, y pacientes con clínica y dosaje de Mg normal; veamos unas guías que hizo la Dra. Celica Irrazabal, publicadas en Proati.

- Pacientes normomagnesémicos: control semanal en la población de riesgo
- Paciente hipomagnesémico asintomático con reposición oral: control semanal
- Paciente hipomagnesémico asintomático con reposición parenteral: control diario
- Paciente hipomagnesémico sintomático: control cada 6 hs. hasta la cesación de los síntomas

Conclusiones

- La hipomagnesemia detectada al ingreso se asocia con mayor mortalidad.
- El Mg debe medirse en forma sistemática en pacientes con riesgo de hipomagnesemia.
- El Mg iónico es una medida del estrés celular e indicador de mayor morbimortalidad, pero está muy influenciado por los movimientos intra y extracelulares como para ser una medida del Mg a reponer.

FÓSFORO EN UTI

El fósforo es el anión olvidado. Parecería que es importante dosarlo únicamente en rutinas de pacientes con insuficiencia renal crónica; en terapia intensiva depende de algún terapeuta apasionado de este anión para que sea solicitado con alguna frecuencia. Es cierto que la suplementación de fósforo en sangre requiere que los valores estén por debajo de 1 mg/dl para instaurar una reposición plasmática, lo que reduce enormemente las posibilidades de tratar la hipofosfatemia. Pero aún así son interesantes los datos clínicos que arroja saber que el paciente padece una falta de fósforo. Más aún, crítico es el exceso de fósforo plasmático, ya que la terapéutica es la hemodiálisis.

Por el lado del bioquímico actuante, en mi larga experiencia pude observar, y sufrir haciendo guardia, el dopaje de valores estafalarios, por ejemplo 0,8 mg/dl, y recurrir a nueva calibración, cambio de reactivo, control nuevo y hasta instrumento de lectura distinto, para al fin preguntar tímidamente al médico de guardia, por lo general novel igual que uno “¿puede ser este resultado?” Habremos cometido entonces aquel error pánico, al que me referiré muchas veces en este libro. Ni hablar de la dolorosa pero real autocorrección.

Peppers, en 1991 en *CCC* vol 7, escribe: “En UTI es común la variación del valor de la fosfatemia a veces más de 2 mg/dl en un día”.

Quiere decir esto que no sólo puede haber valores muy bajos, sino que éstos pueden modificarse drásticamente sin intervención de reposición en el mismo día.

El fósforo es el anión intracelular más importante y, al igual que el potasio, difunde hacia o desde el intra al extracelular, a veces en forma dramática como hemos comentado.

Valores normales

- **Adultos: 2,7 a 4,5 mg/dl**
- **Niños: 4,0 a 7,1 mg/dl**

Fisiopatología

El fósforo se ingiere por la dieta y se absorbe entre el 70 al 90% principalmente en el yeyuno. El 85% se guarda en hueso y del resto, se elimina por vía renal un 90% y un 10% por la vía intestinal.

La PTH actúa sobre el riñón incrementando la excreción. La vitamina D estimula la resorción de fosfato del hueso en estado de hipofosfatemia.

El fósforo es fundamental porque es constituyente principal de los ácidos nucleicos, membranas fosfolipídicas, enzimas fosforilasas y el ATP.

Mantiene las funciones energéticas, enzimáticas, fagocíticas, integridad de membranas celulares, neurológicas, esqueléticas, diafragma y músculo cardíaco, además de sus funciones como buffer fosfato.

Hipofosfatemia

Cuando a un paciente sometido a cirugías mayores, con largas estadías en terapia, se lo nutre con glúcidos para suministrarle más de 3 500 Kcal/día, es común la inducción a la caída del fósforo plasmático. Esto se debe a la estimulación de insulina que mueve la glucosa y el fósforo al interior de la célula. La glicolisis es estimulada y el fósforo queda como un componente orgánico intracelular no difusible.

Paradójicamente, cuando se alimenta a mal nutridos crónicos o provenientes de hambrunas intensas, a quienes se aporta nutrición exagerada, se expresa lo que se denomina el *Síndrome refeeding*, cuya traducción no queda bien, pero que significa llenar algo que estaba vacío. Desemboca en una activación insulínica, que estaba totalmente deprimida (por ejemplo, años en campos de concentración) y que les provoca hipofosfatemia severa, que a veces puede conducirlos a la muerte.

El uso de diuréticos como tiazidas aumenta la excreción del fósforo urinario. También el manitol como inductor de diuresis osmótica causa fosfaturia incrementada.

El aluminio que contienen los antiácidos que el fosfato intestinal impidiendo su absorción.

La intoxicación con salicilatos induce alcalosis respiratoria, incitando al fósforo a pasar al intracelular.

Detengámonos en la alcalosis respiratoria, ya que pueden encontrarse valores menores a 1 mg/dl por esta causa. Durante la misma sale el CO₂ de la célula, incrementando el pH intracelular, que estimula glicolisis transformando el fósforo inorgánico en compuestos fosforilados orgánicos; el paso de fósforo del extracelular al intracelular provoca casos agudos de hipofosfatemia. El riñón disminuye la excreción de fósforo como corrección.

En cambio, si bien la alcalosis metabólica produce depleción de los valores plasmáticos de fósforo, esto se debe a la alcalinización de la orina por aumento del bicarbonato y la consiguiente eliminación por la orina del fósforo incrementada.



El alcoholismo crónico –con malnutrición, vómitos, diarrea y déficit de magnesio– causa hipofosfatemia. En estos casos, el tratamiento durante la internación empeora la concentración de fósforo, por eso veremos caer el valor aproximadamente después del tercer día de la internación de estos pacientes.

La cetoacidosis diabética, que comienza con hiperfosfatemia, rápidamente se transforma en hipo fosfatemia, al igual que lo que ocurre con el potasio.

Clínica de hipofosfatemia

La hipofosfatemia severa (menor a 1 mg/dl) causa problemas hematológicos tales como déficit de ATP celular, alteración de la fagocitosis, trombocitopenia etc.; en el sistema músculo esquelético, rbdomiolisis, osteomalacia, mialgias, disminución de la contractilidad cardíaca, fallo respiratorio, fatiga diafragmática y alteración mental.

Hiperfosfatemia

Casi siempre se asocia con trastornos en la excreción renal, aunque hemos descrito casos como la cetoacidosis diabética o alcohólica, que tienen aumentos transitorios de fósforo plasmático.

Es frecuente observar lo que se denomina Síndrome de lisis tumoral, causado por drogas usadas en el tratamiento contra leucemias o algunos tipos de linfomas, obteniéndose fósforos plasmáticos altos a las 48 horas de iniciado el tratamiento.

El hipoparatiroidismo disminuye la excreción renal y el aumento de la fosfatemia.

Por ser un anión intracelular pueden producirse errores de laboratorio cuando se trabaja con sangre bemozizada, al igual que con el potasio.

Lecturas sugeridas

- Brautbar, N. *Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism*. 4ª ed. New York: Mc Graw Hill, 1987.
- Carlstedt F, L Lars. “Hypocalcemic syndromes”. *Critical Care Clinics*, 2001; 17(1):139-153.
- Dacey, M. “Hipomagnesemic disorders”. *Critical Care Clinics*. Vol. 17 1, 2001.
- Lucas, M. “A comparison of magnesium sulfate with pheytoin for the prevention of eclampsia”. *N England J. Med.* 1995, 333; 210-215.
- Miller, M. “Hormonal aspect of fluid and sodium balance in the elderly”. *Endocrinol Metab Clin North Am*; 1995.
- Zaloga G, MP Guest (eds). “Endocrine and metabolic Dysfunction”. *Critical Care Clinics*, 2001.

7 TRASTORNOS ENDOCRINOS EN UTI

PANCREATITIS AGUDA

Es el paradigma del fenómeno inflamatorio y una de las más floridas patologías que frecuentan las camas de una terapia intensiva. Por sus niveles de gravedad y complicaciones representa una enfermedad en la que el laboratorio juega un papel muy importante.

Comenzaremos por su definición:

Es un proceso inflamatorio iniciado en la glándula pancreática que, por la liberación de mediadores endógenos, puede inducir la aparición de un SRIS, con compromiso generalizado que puede culminar en un SDOM.

Por definición, la pancreatitis aguda es también una de las causas que dispara el SRIS (Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica).

La variedad de injurias proinflamatorias con la liberación de grandes cantidades de citokinas tales como el TNF y la posibilidad siempre abierta de una infección configura una probable sepsis casi inevitablemente. Uno debe estar seguro de que una pancreatitis aguda que pasa a terapia intensiva, por lo general, conlleva bastantes días de internación y mucho trabajo del equipo médico y el laboratorio y de lo que no podemos estar seguros nunca es de la evolución positiva del paciente que lleve a su externación. Las complicaciones son muchas y en mi experiencia personal, la respiratoria es la más importante, la injuria pulmonar aguda o el distrés respiratorio se presentan con bastante frecuencia.

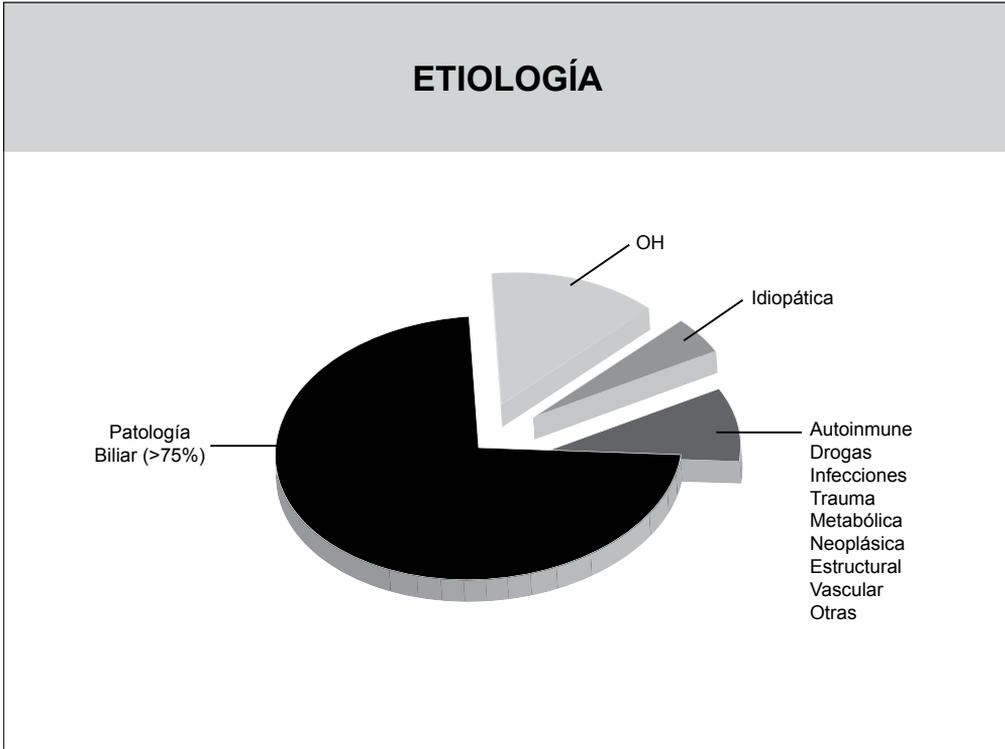
Así también, el compromiso sistémico puede llevar a la disfunción de más de un órgano –ya dijimos el pulmón y son muy frecuentes el hígado y el riñón– por lo que estamos en un Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple probable si el cuadro sigue su curso inflamatorio.

Causas

- Coledocolitiasis
- Abuso de alcohol
- Colangiografis retrógrada endoscópica
- Hiperlipidemia tipos I, IV y V
- Fármacos (azatioprina)
- Trauma
- Idiopática

Si bien las causas que llevan a una pancreatitis aguda son muchas y habrá que llevar la propia estadística de cada zona, en nuestro servicio hay un franco predominio de coledocolitiasis.

Hay un espectro reservado de alrededor del 20% de PA que no tienen origen específico. Éstas, a veces llamadas idiopáticas, requieren un tamiz más fino que el que puede dar un laboratorio común, ya que hay que descartar enfermedad genética y hay una extensa variedad de genes involucrados que van desde pancreatitis aguda a crónica y de las llamadas recurrentes, en este último caso es imprescindible hacer los estudios genéticos.



El alcoholismo ocupa, por supuesto, un papel importante en el desarrollo de enfermedad biliar y pancreática.

El sobre uso de drogas comúnmente utilizadas en tratamientos de diversas enfermedades, tales como el ácido valproico, puede ser un motivo de consulta en la anamnesis.

Las infecciones por virus, tanto papera como Herpes zóster y otros virus, están asociadas desde siempre con la posibilidad de complicaciones que repercuten en la glándula pancreática produciendo una inflamación con distintos grados de severidad. La hipertrigliceridemia es un factor a tener muy en cuenta, quizá en segundo lugar después de la litiasis biliar.

Otras causas

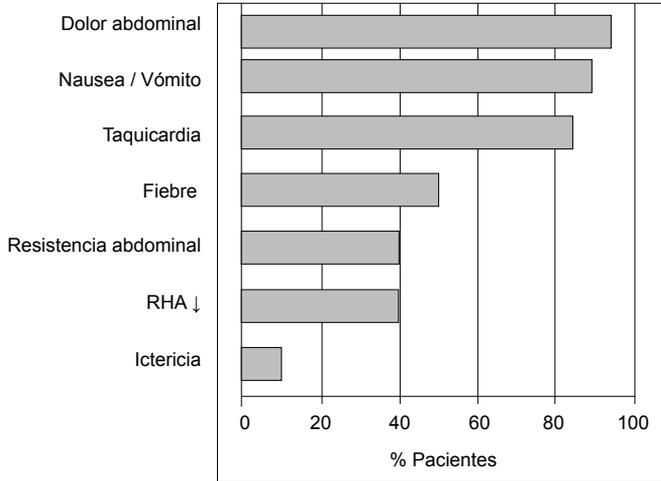
- Barro biliar
- Microlitiasis
- Disfunciones del esfínter de Oddi
- Autoinmune
- Hereditaria
- Fibrosis quística

Diagnóstico

- A) Cuadro clínico
- B) Laboratorio (lipasemia o amilasemia elevadas)
- C) Imágenes (ecografía o TAC)

El cuadro clínico comprende antecedentes de intolerancia a grasas, alcoholismo, hipertrigliceridemia, trauma, drogas, etc.

CLÍNICA



LABORATORIO

Enzimas pancreáticas

Amilasemia:

- Sensibilidad 82%
- Especificidad 91%

Lipasemia:

- Sensibilidad 94% → 4^{to} día 60%
- Especificidad 96% → 4^{to} día 70%

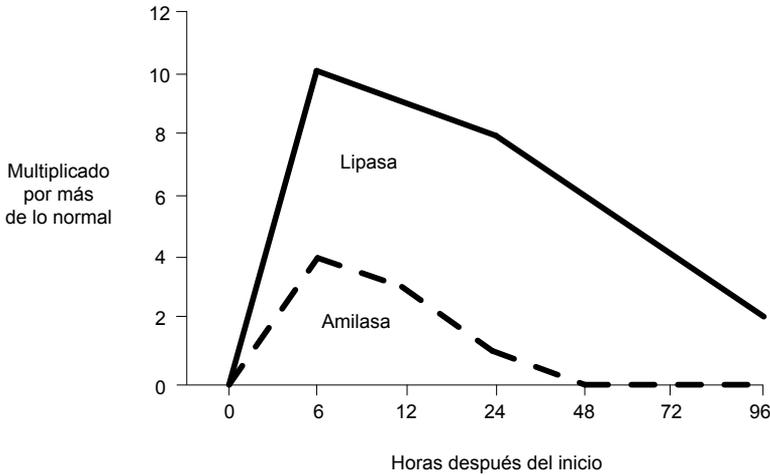
Al examen físico se refiere dolor intenso periumbilical irradiado a dorso, vómitos.

El dato de laboratorio es la presencia de amilasemia o lipasemia aumentadas.

Si bien es motivo de consulta permanente de los colegas bioquímicos la eficacia de uno u otro dato, podemos decir en nuestra experiencia, y eso no invalida de ningún modo la de otro laboratorio, que es posible usar una sola determinación, o amilasa o lipasa.

Adjuntamos datos internacionales sobre la eficacia de cada una. Si bien la lipasa se puede visualizar más precozmente carece de importancia, en vista del tiempo real que tarda un paciente en movilizarse al hospital desde el momento que empieza a sentir dolor abdo-

ENZIMAS PANCREÁTICAS



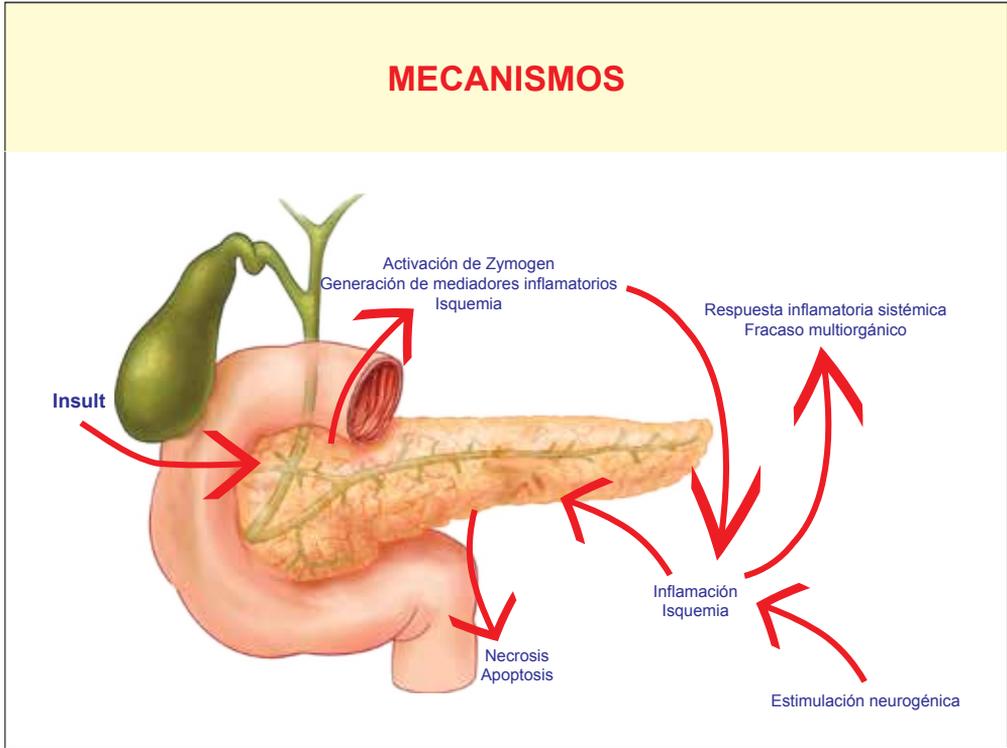
minimal o vómitos; en nuestra experiencia, el paciente interpreta tarde que está severamente enfermo y, luego de automedicarse con *anti síntomas* y ver que el cuadro no revierte, va a la consulta. El tiempo mayor de lipasa alta, en contra de la brevedad de amilasemias altas, se contrarresta con el hecho de que, en nuestro medio, se usa mucho la amilasuria como medición a la vez que en sangre.

Hay que recordar que nunca las enzimas por sí solas dan un diagnóstico y a veces es útil recordar que éstas pueden estar aumentadas en numerosas patologías que no son necesariamente pancreatitis aguda.

Ese 10% aproximado de inespecificidad a veces nos juega una mala pasada. Por supuesto que el concepto el laboratorio “está equivocado” siempre está presente en la práctica profesional y tenemos que lidiar con ello. Para contrarrestar estas apreciaciones apresuradas siempre es útil conocer las interacciones de patologías que pueden dar enzimas pancreáticas elevadas.

El diagnóstico diferencial es parte de la medicina moderna y por supuesto que estamos en desventaja frente a los métodos sofisticados, sobre todo en imágenes, que existen actualmente.

Aquí va un listado de patologías que interfieren los resultados de enzimas pancreáticas.



Diagnóstico diferencial

Diversas patologías cursan con hiperamilasemia, por lo que hay que tenerlas en cuenta para establecer el diagnóstico, éstas son:

- Colecistitis. Colangitis
- Úlcera perforada
- Trombosis mesentérica
- Obstrucción intestinal
- Ruptura de aneurisma aórtico
- Embarazo ectópico

Asimismo, recordemos que los valores normales de amilasemia no excluyen pancreatitis, especialmente, en pacientes alcohólicos o con suero lechoso o después de 48 hs. de empezado el cuadro.

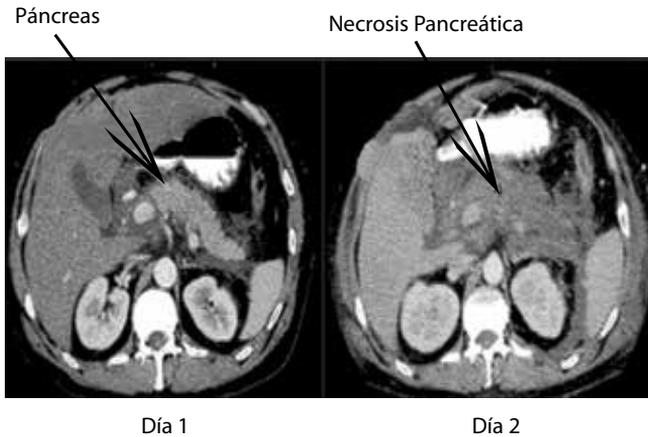
Recordemos ahora de qué se trata esta enfermedad inflamatoria.

Fisiopatología

Los agentes etiológicos mencionados inducen una activación inapropiada de enzimas pancreáticas cuya consecuencia local se puede resumir en:

- 1) Destrucción proteolítica del páncreas
- 2) Necrosis de los vasos sanguíneos con hemorragias
- 3) Necrosis de la grasa por enzimas lipolíticas
- 4) Reacción inflamatoria

NECROSIS



Laboratorio complementario

Alguno se preguntará a estas alturas si el laboratorio puede aportar más datos, y por supuesto que las posibilidades son muchas e imprescindibles para establecer dos cosas: Pronóstico y criterio de internación en la unidad de terapia intensiva.

En principio debemos comprender que hay una gran cantidad de pancreatitis leves y *no tienen ninguna relación los valores de amilasemia con la gravedad del paciente.*

Es decir, podemos tener 3 000 u/l de amilasemia y tratarse de una pancreatitis leve y, al contrario, un paciente con 300 u/l puede necesitar internación en terapia y tener una mortalidad cercana al 50% con todos los valores tomados al mismo tiempo.

Pero hay algunos indicios importantes de que estamos frente a un paciente difícil, aun antes de evaluar otros datos y éstos son a mi criterio la Proteína C reactiva mayor a 150 mg/l y la presencia de hipoxemia PO₂ arterial baja.

Estos dos datos son relevantes porque el primero nos da una idea de la liberación de mediadores inflamatorios, y la segunda, del impacto de éstos en un órgano blanco como el pulmón.

Pronóstico

Predecir el pronóstico en un estadio temprano nos sirve para decidir la internación del paciente en UTI.

La determinación del pronóstico está basada sobre medidas bioquímicas precisas.

Criterios de Ranson

Los criterios de Ranson se basan en una serie de medidas bioquímicas y clínicas que establecen con bastante claridad y justeza el grado de severidad de la inflamación pancreática y se usan para decidir su internación en una unidad especialidad de terapia intensiva.

Ranson separa pacientes con litiasis o no y utiliza parámetros comparativos al ingreso y a las 48 hs. de internación.

Cuando un paciente acumula de 2 a 3 criterios de Ranson positivos se considera una pancreatitis moderada, de 0 a 2 leve y 4 ó más grave; esta última requiere urgente internación en UTI.

Ranson es de suma utilidad porque evalúa de forma específica la inflamación, tanto temprana como tardía.

Es conocido que pacientes con 5 ó más signos de Ranson tienen una mortalidad superior, aunque tomográficamente la extensión de la necrosis sea superior en pacientes con menor criterio de Ranson.

Criterios de Ranson a la admisión del paciente

Pancreatitis aguda no asociada con litiasis biliar

- Edad > 55 años
- Leucocitos > 16 000 x mm³
- Glucemia > 200 mg/dl
- LDH > 350 U/L
- GOT > 250 U/L

Como vemos, dado que tienen una relativa antigüedad, los valores de enzimas están referidos a 25 C.

Cada parámetro representa un punto y la evaluación corresponde al estado previo (edad) y a la injuria.

Veamos a las 48 hs.: Aquí vemos que se evalúa la respuesta inflamatoria, ya dijimos que la pO₂ es vital y aquí aparece la calcemia (pueden aparecer valores de calcemia menores a 6 mg%) que, como todos sabemos, baja por saponificación grasa, pero más aún baja por el efecto inflamatorio, ya que gran parte del calcio está unido a la albúmina, proteína que es muy afectada en su paso al intersticio cuando el proceso inflamatorio es muy grande.

Pancreatitis aguda no asociada con litiasis biliar

- **Dentro de las 48 hs. de internación**
- Disminución del Hto. más de 10 puntos
- Calcemia < 8 mg/dl
- pO₂ < 60 mmHg
- Deficit de base > 4 mmol/l
- Secuestro de líquidos > 6 L

Ranson evaluó que no se pueden aplicar los mismos parámetros si la etiología es distinta e hizo hincapié en diferenciar datos en pacientes portadores de litiasis biliar. Quedando entonces así:

Pancreatitis aguda asociada con litiasis biliar

- En la admisión
- Edad > de 70 años
- Leucocitos > 18 000 x mm³
- Glucemia > 220 mg/dl
- LDH mayor a 400 U/L
- GOT mayor a 250 u/L

A las 48 hs. se mantienen los parámetros de los no litiásicos con un menor secuestro de líquidos (más de 4 litros) y un déficit de base de - 5. Contempla también el aumento de la urea más de 2 veces su valor anterior, que en nuestra experiencia es condición suficiente para indicar gravedad del cuadro pancreático.

Evaluar tempranamente el grado de severidad es el logro más importante del tratamiento de una PA.

En el año 2005 se hizo una reunión de consenso en Santorini (Grecia). En ella se tuvo especial cuidado en la evaluación de la severidad del cuadro inflamatorio.

Consenso de Santorini

Grado de severidad

- Tendencia a la hipotensión
- Disfunción multiorgánica
- Criterios de Ranson y Apache II
- Obesidad y derrame pleural izquierdo

Según el consenso, entonces, los criterios a evaluar son varios, pero no difieren mayormente de los que veníamos hablando; quizás, por evidencia, los pacientes obesos y el derrame pleural izquierdo sean puntos a considerar para evaluar el grado de severidad de PA.

Valoración de la necrosis

Un dato que ha aportado imágenes y que se sabe tiene relevancia en la gravedad de PA es la extensión de la necrosis.

- **Menor de 30%**
- **Entre 30 y 50%**
- **Más de 50%**

Otro tema a considerar es la morfología de la necrosis: “El compromiso cefálico tiene peor pronóstico que la afectación del cuerpo y la cola del páncreas”.

Complicaciones sistémicas

Se caracterizan por disfunciones orgánicas que se presentan en los primeros 7 días en uno de cada cuatro pacientes con una mortalidad que oscila entre el 15 y el 50%.

El desarrollo de disfunciones orgánicas se debe a:

Niveles altos de citokinas, liberación de mediadores y SRIS

Trastornos de la inmunidad en fases tempranas con disminución de linfocitos T circulantes, CD4 y CD8.



Complicaciones locales

- *Son las infecciones pancreáticas secundarias.*
- Pseudoquiste agudo infectado
- Absceso
- Necrosis infectada

Pseudoquiste agudo infectado

Es una colección de jugo pancreático originada en una pancreatitis aguda con más de 4 semanas de evolución y rodeada por una pared no epitelizada con presencia de gérmenes y pus.

Absceso

Colección intraabdominal circunscrita de pus, originada en exudados inflamatorios con mínima o ninguna necrosis asociada y, por lo general, ubicada lejos del páncreas.

Necrosis infectada

Presencia de necrosis pancreática y peripancreática con bacteriología positiva, límites imprecisos y escaso componente líquido, en un contexto clínico caracterizado por una respuesta inflamatoria temprana marcada, seguida de sepsis. A veces se recibe material para cultivo en el laboratorio incorrectamente rotulado; vale la pena repasar las tres definiciones anteriores, porque hacen a la patología, al pronóstico y la severidad de una enfermedad sistémica muy importante.

Dijimos que la necrosis pancreática era una de las consecuencias de la enfermedad inflamatoria de la glándula, ahora bien, si a una inflamación se le agrega una infección, tenemos una sepsis, y ésta es la complicación más frecuente de la PA severa.

La necrosis infectada se debe testear bacteriológicamente para aislar gérmenes, eso se puede lograr por punción mini invasiva bajo ecografía o por cirugía convencional para remover tejido necrótico. Es así, entonces, que resulta frecuente encontrar la presencia de bacteriología positiva en material necrótico que viene de quirófano. A veces se manda con el rótulo de absceso; como dijimos, los abscesos casi siempre son consecuencias de la inflamación y por lo general se encuentran fuera del área pancreática. Mientras que el pseudoquiste consiste en jugo pancreático infectado.

Es prudente definir de qué se trata porque la bacteriología puede ser cambiante, según se trate de una u otra cosa.

La frecuencia con que se desarrolla la infección de la necrosis es del 70% a los 14 días del comienzo de PA.

A mayor necrosis, mayor riesgo de infección y mayor mortalidad.

Numerosos autores han estudiado la necesidad del tratamiento profiláctico con antibióticos de amplio espectro en las PA severas, ya que la prevalencia de infección es muy alta y comienza aproximadamente a las dos semanas del comienzo de la enfermedad.

Es así como en la actualidad hay consenso en tratar precozmente con imipenem las PA severas.

Vías de infección

- Hematógena
- Ascendente desde el duodeno
- Desde la vena porta y el hígado y vía biliar
- Migración transcolónica (translocación)

SCORE PARA PREDECIR SEVERIDAD ATLANTA 2006

▪ SCORE DE RANSON	▪ 0 > 3
▪ APACHE II	▪ 0 ≥ 8
▪ Disfunción orgánica	
▪ SHOCK	▪ PA < 90 mmHg
▪ Insuficiencia pulmonar	▪ PO ₂ < 60 mmHg
▪ Disfunción renal	▪ Creatinina > 2 mgdl
▪ CID	▪ Plaquetas < 100 000
▪ Disturbio metabólico	▪ Calcio < 7,5 mgdl

La bacteriología depende de la región y de la flora intestinal del paciente, por lo que puede variar; en nuestro medio, la estadística marca un aumento de Cándidas con respecto a otras zonas del país.

Gérmenes aislados

- Enterobacterias 26%
- Pseudomonas 16%
- *Staphylococcus aureus* 15%
- Enterococos 13%
- Anaerobios 13%
- Cándidas 17%

Resumiendo, podemos decir que la PA es un fenómeno inflamatorio por definición, pero a su vez es una sepsis potencial, ya que más del 50% de los pacientes se infectan, localmente o a distancia, lo que constituye una enfermedad severa con muchos días de internación en UTI y una alta mortalidad.

Finalmente, ponemos a consideración las conclusiones principales de la reunión sobre pancreatitis aguda de Atlanta 2006.

Allí se hace hincapié en los *scores* de Ranson y Apache II y las distintas disfunciones de órganos con las medidas laboratoriales que indican disfunción.

Futuro

- Determinar marcadores de activación inmune
- Interleukinas 6 y 8
- TNF
- Elastasa polimorfonuclear
- Péptido activador del tripsinógeno urinario amiloide a sérico

CETOACIDOSIS DIABÉTICA

La cetoacidosis diabética se observa principalmente en pacientes insulino dependientes, aunque un porcentaje importante de los casos no registran antecedentes de diabetes, son los que debutan con una cetoacidosis diabética.



La cetoacidosis diabética y el coma hiperglucémico hiperosmolar son dos extremos de la DM descompensada y representan emergencias metabólicas.

Cuadro clínico

La hiperglucemia y la acidosis con un bicarbonato menor a 20 mEq/l son las dos principales características de la CAD, no existiendo relación entre gravedad del cuadro y valores de hiperglucemia; la presencia de cetoácidos en orina o de cetonemia nos dan una confirmación del diagnóstico de CAD.

El anión GAP debería estar alto, pero en algunos casos la excreción de cetonas provoca un aumento de la reabsorción de cloro en los túbulos renales, dando hipercloremia que equilibra el anión GAP.

En la mayoría de los casos, la CAD puede producirse por déficit en la medicación con insulina, pero hay otros factores que son tanto o más importantes y se detallan a continuación.

Factores predisponentes

- Dosis inadecuada de insulina (21 al 49%)
- Infección (30 al 39%)
- Diabetes de reciente comienzo (20 al 30%)
- IAM, ACV, Pancreatitis
- Inespecífica (2 al 10%)



Fisiopatología

- Aumento de la síntesis hepática de glucosa
- Aumento del glucagón que estimula la glucogenolisis y gluconeogénesis
- Captación periférica disminuida de glucosa por el músculo

El glucagón incrementa la oxidación de ácidos grasos en el hígado, lo que conduce a la formación de cuerpos cetónicos.

- La depleción de piruvato hace que los AG libres no entren en el ciclo de Krebs.
- Los AG entran a la mitocondria, donde son oxidados formando los cuerpos cetónicos, acetoacetato y beta-hidroxibutirato.
- Los cuerpos cetónicos son ácidos débiles y se disocian completamente a pH fisiológico.
- *Producción de gran carga de hidrógenos que conducen a la acidosis metabólica*

Para comprender mejor por qué se produce la CAD, es conveniente repasar las funciones de la insulina; ésta cumple en el tejido adiposo las siguientes tareas:

- La lipoproteinlipasa degrada las VLDL en triglicéridos.
- Inhibe la lipasa tisular, lo que impide la degradación de TGC almacenados.
- Inhibe la producción de prostaglandinas

Sin insulina

- La lipoproteinlipasa disminuye su actividad produciendo incremento de lípidos.
- Aumenta la lipasa tisular que causa la liberación de AG y glicerol a la circulación.
- El aumento de PGI2 y PGE2 disminuye la resistencia vascular periférica (taquicardia, hipotensión, náuseas, vómitos, dolor abdominal).
- La captación de glucosa en el músculo mediada por insulina está inhibida por glucagón, catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento.

- Esto disminuye el uso de glucosa periférica o resistencia a la insulina y contribuye a la hiperglucemia.

Pero probablemente, donde se observa mayor trastorno debido a la hiperglucemia es en el **riñón**, que durante algún tiempo conserva su función eliminando el excedente de glucosa, hasta que la franca deshidratación con un déficit de volumen estimado entre 50 y 100 ml/kg, de 4 a 8 litros en un adulto, lo hace declinar.

- Cuando la función renal es normal y se mantiene la hidratación, la glucosuria evita que haya hiperglucemia significativa.
- Con la persistencia de diuresis osmótica, se produce hipovolemia, lo que conduce a una caída del filtrado glomerular que exacerba la hiperglucemia.
- *Niveles sanguíneos mayores a 300 mg/dl representa deshidratación significativa, alteración de la función renal o ambas cosas.*

La diuresis osmótica hace que agua, Na, K, Mg y fosfato sean excretados junto con la glucosa, produciendo un déficit de sodio y potasio corporal total.

Casi el total de estos pacientes presenta un K sérico normal o aumentado, pero cuando se inicia el tratamiento insulínico el K desciende dramáticamente; como se debe iniciar de inmediato la reposición de K, es necesario que el laboratorio lo monitoree cada una ó 2 horas, durante las primeras 6 horas del tratamiento. Los valores pueden ser muy bajos, menores a 2,5 mEq/l. Obviamente, el sodio baja en la proporción esperada de 1,5 mEq/l por cada gramo de aumento de glucosa, valores necesarios para mantener la osmolaridad sanguínea.

Un analito a veces olvidado es el fósforo sérico cuyo descenso es muy habitual. Su medición está indicada 4 hs. después de iniciado el tratamiento, pudiéndose encontrar valores muy bajos, a veces menores a 1 mg/dl.

Hígado

El principal disturbio patogénico responsable de la hiperglucemia es el aumento de la síntesis hepática de glucosa. En el estado no diabético y en la diabetes bien controlada, hay un balance entre insulina y hormonas contra reguladoras de insulina. La insulina promueve el almacenamiento y las vías de síntesis en el hígado, que incluyen glucogénesis y lipogénesis. En ausencia de insulina, los niveles de hormonas contra reguladoras de insulina aumentan y el glucagón se torna la hormona primaria del metabolismo de los carbohidratos.

En la cetoacidosis hay un incremento relativo o absoluto en los niveles de glucagón. Tanto el glucagón como las catecolaminas estimulan glucógenolisis y gluconeogénesis.

Producción incrementada de glucosa hepática y captación periférica disminuida de glucosa conducen a la hiperglucemia comúnmente vista en la cetoacidosis.

El glucagón también incrementa la capacidad de oxidación de los ácidos grasos en el hígado, lo que conduce a la formación de cuerpos cetónicos e inhibe la conversión de acetil CoA a malonil CoA, por la acetil CoA carboxilasa, que es el primer intermediario en la vía de la lipogénesis.

En presencia de malonyl CoA, la Carnitina Palmotil Transferasa I es inhibida. Esta inhibición, a su vez, evita la oxidación de los ácidos grasos, porque la CPT I es requerida para el transporte de los ácidos grasos libres dentro de las mitocondrias donde son oxidados.

Cuando los niveles de malonyl CoA caen, aumentan los niveles de CPTI y los ácidos grasos son transportados dentro de las mitocondrias.

Además, la desviación de piruvato para la gluconeogénesis deplecciona los niveles de piruvato, y sin piruvato en las mitocondrias, los ácidos grasos libres son incapaces de entrar



en el ciclo del ácido cítrico. Más bien, entran en la mitocondria donde son oxidados y se forman los cuerpos cetónicos, acetoacetato y beta-hidroxibutirato.

Los cuerpos cetónicos son ácidos débiles y se disocian completamente a pH fisiológico.

La acidosis metabólica ocurre cuando las reservas alcalinas están depleccionadas en un intento de amortiguar la gran carga de hidrogeniones que se producen.

Concentración de cetoácidos

El acetoacetato requiere una concentración de más de 3 mEq/l para poder ser detectado con la reacción del nitroprusiato, tanto para sangre como para orina mediante tiras reactivas, por eso no se puede detectar en los casos de cetoacidosis alcohólica.

En este caso es más importante la presencia de β hidroxibutírico que está presente en concentraciones de más de 12 mEq/l, mientras que en cetoacidosis diabética está en menor proporción.

Laboratorio

- **Glucemia > 250 mg/dl**
- **Ph < 7,30**
- **Bicarbonato sérico < 15 Meq/l**
- **Anión Gap aumentado**
- **Cetonas urinarias y séricas positivas**

La acidosis metabólica se produce porque la lipólisis aumentada y la cetogénesis conducen a la excesiva formación de los cuerpos cetónicos, y esto lleva a la acidosis metabólica.

SÍNDROME HIPERGLUCÉMICO HIPEROSMOLAR

Hay casos en que el aumento de glucemia puede superar los 600 mg/dl y hay que diferenciar si se trata de una cetoacidosis diabética o un síndrome hiperglucémico hiperosmolar (SHH).

Cuando un paciente presenta hiperglucemia mayor a 600 mg/dl y se desea saber su origen, el EAB nos puede orientar, porque estos pacientes si tienen un SHH no presentan acidemia y tampoco cetoácidos en orina. Aunque el cuadro clínico sea similar las consecuencias del tratamiento pueden ser disímiles en cuanto a la cantidad de insulina utilizada y a la reposición de líquidos.

Resumiendo, un SHH presenta el siguiente cuadro:

Hiperglucemia y deshidratación. La hiperglucemia conduce a diuresis osmótica y deshidratación e inicia los eventos que llevan al síndrome. La glucosuria afecta la capacidad de concentración del riñón, lo que exacerba la pérdida de agua y deshidratación.

El aumento de la osmolaridad del extracelular crea un gradiente osmótico, el que mueve el agua desde el intracelular al extracelular.

Aunque un aumento del agua del extracelular causa una tendencia a hiponatremia (que puede estar presente en los estadios iniciales), la profunda deshidratación que ocurre posteriormente conduce a la normalización de la concentración del sodio o incluso a hipernatremia.

La diuresis osmótica conduce a la pérdida de Na, K, Mg y fosfato en la orina. Como hay pérdida de agua libre de electrolitos, se produce hipovolemia, deshidratación intra-extracelular y se desarrolla hiperosmolaridad.

La hipovolemia conduce a la liberación de hormonas contra reguladoras de insulina que exacerban la hiperglucemia.

Mientras que la hiperglucemia y la depleción de volumen son hallazgos prominentes, la falta de cetoacidosis probablemente representa la suma de:

- niveles de insulina intraportal mayores que los vistos en la cetoacidosis
- menores niveles de hormonas contra reguladoras de insulina
- inhibición relativa de lipólisis por el estado hiperosmolar, que resulta en niveles menores de ácidos grasos libres y que son los que sirven de sustrato para la cetogénesis.

Laboratorio

- **Hiperglucemia > 600 mg/dl**
- **Hiperosmolaridad > 320 mOsmKg**
- **Deshidratación de 10 a 12 litros**
- **Ausencia de cetosis severa**
- **Acidemia leve**
- **Por deshidratación hay hemoconcentración con aumento del hematocrito, proteínas y LDH, calcio, amilasa y transaminasas.**

Puede haber incremento de CPK por rabdomiolisis.

El SHH se encuentra mayormente en pacientes de una edad mayor a los 50 años.



Patogénesis

- La hiperglucemia produce diuresis osmótica y deshidratación.
- La glucosuria afecta la concentración renal, lo que exagera la pérdida de agua.
- Se mueve el agua de la célula hacia el vascular.
- Hay hipovolemia y deshidratación intra y extracelular.
- Hipernatremia
- Hiperosmolaridad
- La hipovolemia libera hormonas contra reguladoras de insulina que aumentan la glucemia.
- Hay falta de acidosis por mayor insulina intraportal, inhibición de la lipólisis por el estado hiperosmolar.

El sodio plasmático es 5 a 10 mEq mayor que en la cetoacidosis. Disminuye 1,6 a 1,8 mEq por cada 100 mg/dl que aumenta la glucemia.

Para glucemias mayores a 400 mg/dl disminuye 2,4 mEq por gramo de aumento. Es decir, que si el paciente tiene 600 mg/dl de glucemia, un sodio aceptable sería 128 mEq/l, sin que esto implique hiponatremia.

Puede haber leve acidosis y anión GAP con leve aumento.

Conclusiones

Tanto la cetoacidosis diabética como el SHH son emergencias en las que el laboratorio debe responder rápida y seriadamente, es decir, que requiere de determinaciones de EAB, electrolitos, glucemia, etc., a veces cada 2 ó 4 hs.

El bioquímico debe familiarizarse con el diagnóstico presuntivo y realizar las determinaciones que hagan al diagnóstico diferencial de CD o SHH.

DISFUNCIÓN ADRENAL EN UTI

Imaginemos un paciente que llega a la guardia con hipotensión refractaria al uso de vasopresores, con un dosaje de sodio plasmático de 120 mEq/l y un potasio de 6,5 mEq/l. Por su inestabilidad hemodinámica ingresa a UTI y se le diagnostica Insuficiencia adrenal.

Gary Zaloga dice que “la insuficiencia adrenal es común y por falta de diagnóstico es ignorada como desorden importante en el paciente crítico; pacientes con sepsis y enfermos de SIDA son particularmente susceptibles de padecer este desorden endocrino”.

Como sabemos, las glándulas suprarrenales desempeñan un papel importante tanto por los productos de su *corteza* que libera gluco y mineralocorticoides, que favorecen la disponibilidad de glucosa y mantienen el volumen extracelular, como por los de la *médula*, que libera adrenalina y noradrenalina que apoyan la circulación.

Por consiguiente, la disfunción suprarrenal afecta la producción de energía, la estabilidad hemodinámica y el déficit de volumen.

R. Chin, en 1991, hace referencia a la disfunción adrenal en UTI encontrando hasta 30% de pacientes con esta patología en distintas terapias intensivas. A. Soni publica, en 1995, la íntima relación con el shock séptico; hasta el 40% de estos pacientes hacían disfunción adrenal.

Fisiología de la glándula adrenal

Producir:

- Glucocorticoides
- Mineralocorticoides
- Estrógenos y andrógenos
- Catecolaminas

Trastornos hemodinámicos

Las alteraciones hemodinámicas son un reflejo de la hipovolemia por descenso de las presiones de llenado, bajo gasto cardíaco y alta resistencia vascular sistémica, aunque en los casos agudos hay una fase hiperdinámica similar a los casos de shock séptico.

Cortisol

El cortisol es la hormona que nos permite hacer diagnóstico de insuficiencia suprarrenal primaria; sus funciones son muy importantes ya que actúa sobre el corazón y sobre el endotelio vascular, manteniendo el tono y la permeabilidad.

Sus funciones son:

- Síntesis de catecolaminas
- Metabolismo de glúcidos, lípidos y proteínas
- Tono y permeabilidad vascular
- Endotelio y contractilidad cardíaca

Schein dice que la ausencia de cortisol está asociada con el incremento de la morbilidad y mortalidad en el enfermo crítico, su completa ausencia es incompatible con la vida.

Desde hace algún tiempo, en pacientes con disfunción múltiple de órganos se ha encontrado cortisol disminuido y esto está asociado con un mal pronóstico de morbimortalidad.

Causas de disfunción primaria

Se la ha visto en pacientes de cirugía mayor, insuficiencia circulatoria, shock séptico, SIDA y coagulopatías graves.

La insuficiencia suprarrenal se debe virtualmente a la destrucción de las glándulas suprarrenales por necrosis o hemorragias.

En el caso de sepsis severa y shock séptico, en cambio, hay una disminución de la respuesta glandular reversible.

Las infecciones por meningococo son muy severas y causan necrosis glandular, la TBC primaria y citomegalovirus aparecen con menos frecuencia.

El uso de ciertas drogas, como el ketoconazol, produce una lesión importante que persiste mucho tiempo después de la suspensión del tratamiento con el antimicótico.

- TBC, SIDA, CMV
- Meningococcemia
- Trombosis
- Coagulopatía
- Cáncer
- Adrenalitis autoinmune

Drogas

- Ketoconazol
- Etomidate
- Mitotane
- Suramin
- Acetato de megestrol

Causas de disfunción secundaria

- Uso de glucocorticoides
- Sepsis
- Enfermedad hipotalámica-hipofisiaria
- HIV
- Cáncer
- Sarcoidosis
- Histiocitosis
- Linfoma
- Cirugía
- Irradiación
- Posparto
- Traumatismo de cráneo



Diagnóstico

Si hay sospecha de insuficiencia suprarrenal en pacientes de Terapia intensiva se puede proceder de dos maneras:

Prueba de estimulación con ACTH

Se utiliza en casos primarios y se basa en la estimulación con hormona adrenocorticotrópica. Se valora la respuesta aguda de la glándula ante una dosis de ACTH.

Puede realizarse en cualquier momento pues no está influida por las variaciones circadianas de la secreción del cortisol. Se toma una muestra basal de cortisol, se inyecta ACTH 0,25 por vía IV y luego de una hora se dosa nuevamente cortisol plasmático.

Resultados: Normalmente debe aumentar el valor del cortisol más del doble.

En pacientes con sepsis severa o shock séptico la respuesta es escasa, pero en muchos casos el dosaje de cortisol basal nos da valores muy altos.

En pacientes con insuficiencia suprarrenal las cifras basales son inferiores al valor normal y la respuesta a ACTH es baja. Dosaje de Cortisol sin estimulación.

En nuestra experiencia, la disfunción adrenal que observamos con mayor frecuencia la encontramos en el contexto del Síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM), y así como prestamos atención a los valores de bilirrubina o de creatinina para evaluar disfunciones hepáticas o renales, respectivamente, no debemos olvidarnos de la disfunción suprarrenal, y para ello debemos dosar cortisol –para nosotros es suficiente– sin necesidad de hacer pruebas de estimulación, siempre hablando de estos pacientes en particular.

La incidencia de insuficiencia adrenal en pacientes críticos es variable, pero se estima que la prevalencia en sepsis severa es de alrededor del 50%. La mortalidad de estos pacientes a los 28 días es aproximadamente del 75%.

Siempre refiriéndonos a nuestra experiencia, podemos constatar que las cifras de cortisol en pacientes graves con sepsis severa, con más de dos disfunciones orgánicas, son muy altas y pueden variar entre 3 a 4 veces el valor normal. Es frecuente hallar valores de cortisol de 60 a 80 ug/dl, para valores normales entre 5 y 25 ug/dl. Estos valores se corresponden con el estado de estrés fisiológico de la mayoría de los pacientes graves.

Ahora bien, hay un número de pacientes que algunos autores llevan hasta el 40 ó 50% de los que presentan valores de cortisol a las 8 hs. inferiores a 5 ug/dl, estos pacientes elevan su mortalidad significativamente.

Para nosotros, encontrar pacientes con cortisol de 8 hs. con valores inferiores a 25 ug/dl nos está indicando disfunción suprarrenal. Tomar en cuenta que 25 ug/dl es el valor más alto de normalidad, pero en pacientes de UTI con sepsis severa o shock séptico, se espera que el cortisol se dispare de ese valor para arriba; esto se debe a que la producción de citocinas proinflamatorias estimula el hipotálamo. Si no sucede, la glándula tiene incapacidad de respuesta ante las necesidades de un enfermo grave.

SIRS y sepsis estimulan la secreción de ACTH mediante la producción de citocinas IL 1 y 6, que activan el hipotálamo aumentando el cortisol durante el estado de estrés celular.

Las células inmunes producen corticostatin, un inhibidor de la función adrenal.

El plasma de pacientes con shock séptico altera la síntesis de corticoides por parte de las células adrenales.

Los mediadores liberados afectan la síntesis de cortisol por medio de acciones inhibidoras sobre el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.

En los pacientes a quienes se les dosa cantidades ínfimas de cortisol (a veces menor a 1 ug/dl) evidentemente ha habido un bloqueo de la síntesis de cortisol por parte de las células adrenales o inhibiendo la acción hipotalámica.

Como ya dijimos, algunos datos del laboratorio alertan sobre una posible disfunción suprarrenal.

Laboratorio

- Hiponatremia
- Hiperkalemia
- Hipoglucemia
- Eosinofilia
- Neutropenia
- Anemia
- Uremia pre renal
- Acidosis metabólica

Tratamiento

Hace muchos años se comprobó que el uso de corticoides masivos en pacientes con sepsis severa o shock séptico empeoraba la mortalidad, por lo que se dejó de usar. Sin embargo, recientemente se comprobó que el uso de dosis fisiológicas de hidrocortisona en este tipo de pacientes mejoraba la sobrevida, justamente porque trataba la disfunción suprarrenal que hemos descrito en este capítulo.

New England Journal of Medicine, de marzo del 2008, expone una serie de argumentos y trabajos que ponen en duda esta aseveración y sostiene que son necesarios nuevos estudios para rubricar los beneficios del tratamiento con corticoides en sepsis severa y shock séptico.



Conclusiones

Hay pacientes que ingresan a UTI con insuficiencia suprarrenal por algunas de las causas enumeradas más arriba; el laboratorio debe estar preparado para dar una respuesta rápida, ya sea para dosar cortisol solo, o en el contexto de una prueba con ACTH.

En pacientes con SDOM también se debe dosar cortisol como mecanismo de evaluación de una posible disfunción suprarrenal en el contexto de la enfermedad que lo llevó a UTI.

Niveles plasmáticos de cortisol inferiores a 25 ug/dl representarían función suprarrenal inadecuada para pacientes con sepsis severa, aunque no hay suficiente evidencia científica que lo acredite, debido a los resultados dispares que disponemos en este momento.

Lecturas sugeridas

- Axelrod L. *Diabetic Ketoacidosis*. The Endocrinologist. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2:375-383, 1992.
- Ennis ED. Diabetic ketoacidosis and the hyperglucemic hyperosmolar syndrome: Diabetes Mellitus. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. pp276-286.
- Bouachour G. Adrenocortical function during septic shock. Francia: *Service de Réanimation Médicale, Centre Hospitalier Universitaire. Intensive Care Med.* 21:57-62, 1995.

8 SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Definición

Se define como síndrome coronario agudo a la falta de perfusión del músculo cardíaco.

Las causas son múltiples, pero actualmente existe consenso en valorar el papel del endotelio coronario y las sustancias derivadas de él como las responsables tanto del proceso vasodilatador como del vasoconstrictor.

La disfunción endotelial provoca la caída de los niveles de óxido nítrico, favorece la formación de aniones superóxidos, que a su vez activan los factores de transcripción (NK-KB), que promueven la expresión de moléculas de adhesión, facilitan el aumento del factor tisular y promueven la activación de la vía extrínseca de la cascada de la coagulación, contribuyendo así a la formación y el mantenimiento de la placa coronaria.

En resumen podemos afirmar que el delicado equilibrio entre relajación del vaso o constricción del mismo se puede romper, provocando un proceso que se alimenta a sí mismo y promueve la formación de obstáculos en la luz del vaso arterial y, por consiguiente, compromete áreas del músculo cardíaco que sufren falta de perfusión sanguínea y da como síntoma dolor de *pecho*.

Vasoconstricción coronaria

Las sustancias del endotelio que provocan vasoconstricción son:

- Endotelina
- Tromboxano A2
- Angiotensina II

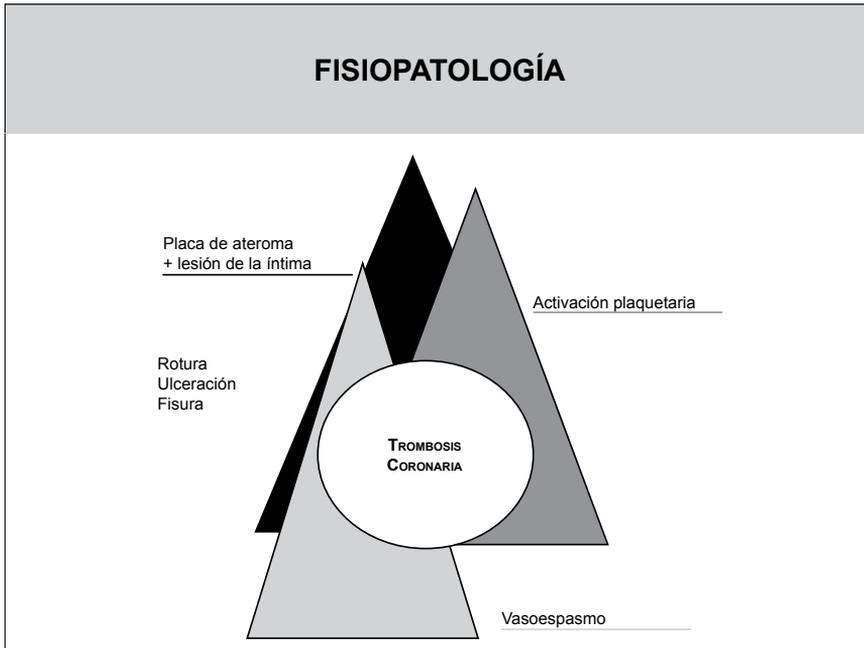
Vasodilatación coronaria

Las sustancias del endotelio que provocan vasodilatación son:

- Óxido nítrico
- Factor de relajación derivado del endotelio (EDRF)
- Factores hiperpolarizantes
- Prostaciclina
- Bradykininas
- Acetilcolina

Moléculas de adhesión

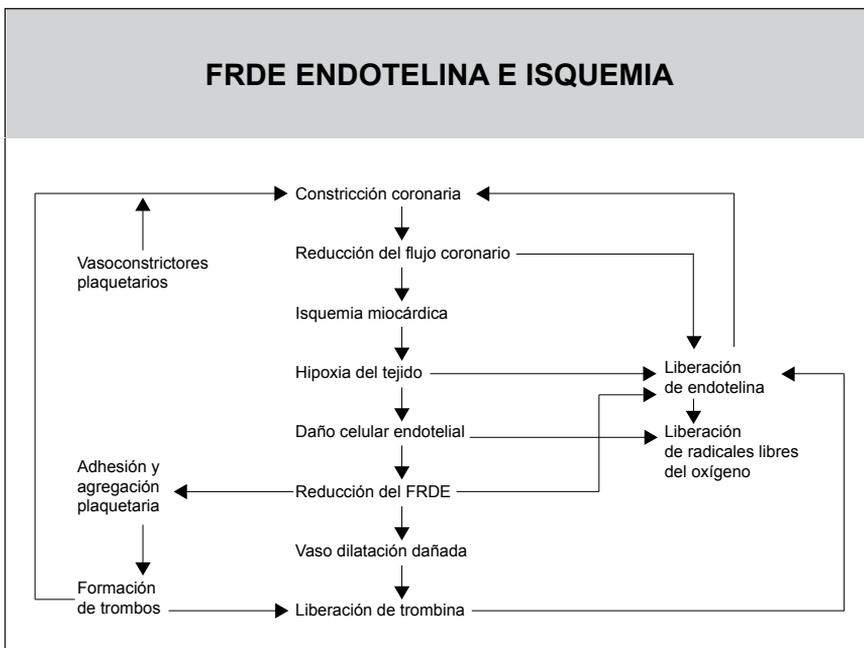
Cuando se produce una vasoconstricción se liberan moléculas tales como selectina E y molécula de adhesión celular vascular (VCAM-1) que junto a las moléculas de adhesión intracelular, contribuyen a que se formen trombos, se agreguen plaquetas, se libere más endotelina, trombina, radicales libres, etc.



Isquemia miocárdica

La constricción coronaria resultante provoca reducción del flujo coronario, isquemia miocárdica, hipoxia del tejido, más daño endotelial, más adhesión, más trombos y más reducción de la luz coronaria, hasta que la obstrucción total de la misma conduce al infarto agudo de miocardio.

Se resume el cuadro en la siguiente infografía.



En esta sucesión de hechos que se van encadenando, la placa de ateroma es muchas veces el origen del vasoespasmo tanto por rotura de la misma como por ulceración.

Condiciones asociadas con alteración de la vasodilatación dependiente del endotelio

Factores de riesgo cardiovascular

- Hipercolesterolemia
- Aterosclerosis
- Diabetes mellitus tipo I y II
- Sexo masculino
- Tabaquismo
- HTA
- Historia familiar de enf. coronaria
- Concentraciones de homocisteína
- Pos menopausia
- Hipertrigliceridemia

Enfermedades

- Enf. de Chagas
- Enf. de Kawasaki
- Hipertensión pulmonar
- Insuf. cardíaca y miocardiopatía dilatada
- Síndrome X y angina variante
- Insuf. renal crónica terminal

Misceláneas

- Preeclampsia e HTA inducida por el embarazo
- Estrés mental

Factores ambientales

- Tabaquismo pasivo
- Flujo sanguíneo turbulento
- Oxidantes

Infecciones / Inflammaciones crónicas

- Vasculitis
- Proteína C elevada
- Herpes virus
- Citomegalovirus
- *Clamidia pneumoniae*
- *Helicobacter pylori*

Probablemente la definición que sigue, del Colegio Americano de Cardiología, sea la más adecuada referida a la función del endotelio en la regulación del tono vascular.

“El equilibrio entre el FRDE y endotelina es el principal determinante de la regulación de la función hemodinámica sistémica y regional así como de la proliferación celular”. Lerman, A.

ANGINA INESTABLE

Es el primer escalón del SCA; en el año 2000 el CAC y la SAC definieron la angina inestable de la siguiente forma.

- Isquemia miocárdica transitoria
- Síndrome dinámico agudo
- Intermedio entre una AI crónica y un IAM
- Clínica en ausencia de cambios ECG y de las enzimas diagnósticas de IAM

A su vez, la clasificaron de 4 maneras:

- Angina de reposo
- Angina de reciente comienzo menor a dos meses
- Angina progresiva
- Angina pos infarto

Origen de la angina estable

- Formación de plaquetas y trombos
- Intensa vasoconstricción subsiguiente, que resulta de la acumulación de tromboxano A2 y serotonina locales y de la reducción de las concentraciones locales del FRDE e inhibidores de la agregación plaquetaria.
- Superposición de un trombo intracoronario sobre una zona lesionada del endotelio.

Presentación clínica

Se tomaron en cuenta dos parámetros muy importantes:

1. Duración del dolor precordial
2. Grado de obstrucción coronaria

La obstrucción coronaria puede ser parcial o total y también puede ser liberada espontáneamente.

Cuando la obstrucción es parcial se denomina infarto no Q, o como se prefiere decir ahora “Infarto sin cambios en el ST”.

Este tipo de infartos muy frecuentes trae muchos problemas al laboratorio, y en base a mi experiencia se debe consensuar con los cardiólogos o médicos de guardia de UTI o UC, para evitar el consabido resultado de enzimas altas con electrocardiograma normal.

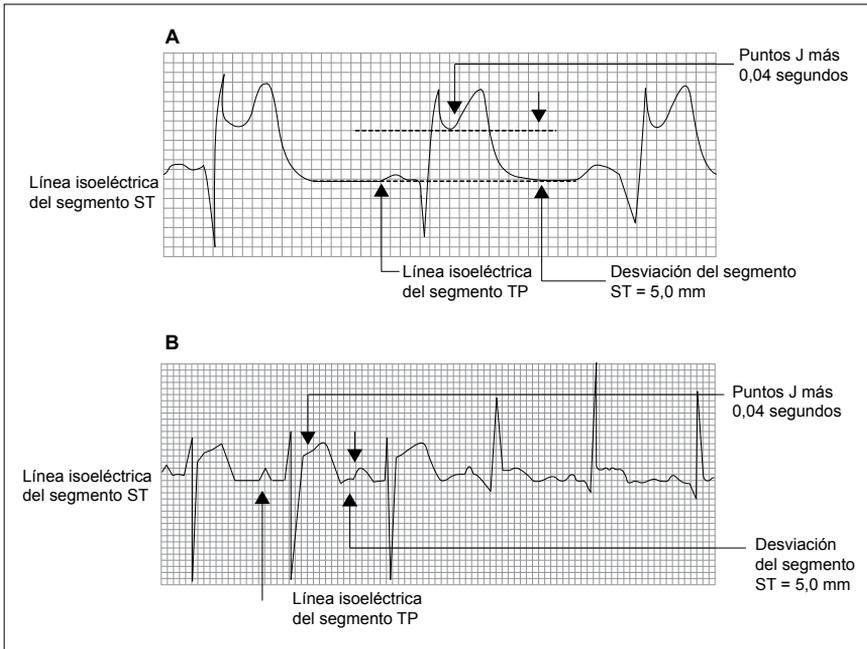
Desde el punto de vista bioquímico, entonces, nos podemos enfrentar a tres situaciones:

- a) Dolor precordial sin enzimas ni ECG con ST. *Angina inestable*

Se debería utilizar troponinas para estratificar riesgo coronario ya que es muy buena la correspondencia entre troponinas algo elevadas (valores intermedios) y lesión comprobable con cinecoronariografía.

- b) Dolor precordial con enzimas altas, sin ST alterado IAM no Q
- c) Dolor precordial con enzimas y ST alterado IAM Q





Grado de obstrucción coronaria

- AI Subtotal, duración de la oclusión breve < 15 min
- IAM no Q Subtotal, duración de la oclusión intermedia (15 a 30 min)
- IAM Q total sostenida (> 30 minutos)

Infarto agudo de miocardio con onda Q

El IAM con onda Q se produce cuando un trombo ocluye completamente una arteria coronaria. Después de los 20 minutos comienza la necrosis miocárdica a lo largo del endocardio. Progresiva hacia el epicardio en unas 6 horas, a menos que haya flujo colateral, reperfusión espontánea o intervención médica.

Infarto agudo de miocardio sin onda Q

En algunos pacientes con angina inestable se puede encontrar elevación de enzimas cardíacas. La evaluación y el tratamiento inicial de pacientes con angina inestable o IAM no Q son similares. Patológicamente podemos encontrar un trombo parcial o intermitentemente oclusivo y microémbolos desde el trombo hasta la vasculatura distal.

En la actualidad se prefiere decir infarto con elevación del ST en lugar de Q, y sin elevación del ST para los IAM no Q.

Clasificación de Braunwald de anginas inestables

Braunwald clasificó las anginas inestables en el año 2000 de acuerdo a la gravedad con números de I a III

- Clase I: angina de reciente comienzo o progresiva, sin angina de reposo
- Clase II: angor de reposo dentro del último mes, pero no en las últimas 48 hs.
- Clase III: angor de reposo en las últimas 48 hs.

Y de acuerdo a las circunstancias clínicas con letras:

- A. Secundaria: Desencadenada por factores extracardíacos (anemia, fiebre, infección, hipertiroidismo, arritmias, etc.)
- B. Primaria: Se presenta sin factores extracardíacos.
- C. Pos infarto: Se desarrolla en las dos semanas de evolución de un infarto de miocardio.

De esta forma se clasifica, por ejemplo, un dolor pos infarto en reposo como clase III C. Asimismo, se normatizaron las distintas clases de angina dependiendo del origen:

Síndrome X

Angina de esfuerzo típica, con prueba de esfuerzo (+) y arteriograma coronario normal. El origen es una disfunción microvascular y endotelial. Respuesta vasodilatadora disminuida con arterias coronarias normales.

Isquemia silente

Se caracteriza por la ausencia de dolor. Hay evidencias de depresión del ST durante Holter o ergometría. El 40% de los pacientes con SCA no presenta dolor sinop sólo manifestaciones atípicas.

Claudicación intermitente. Disfunción del ventrículo izquierdo al esfuerzo.

Angina variante o de Prinzmetal

También resulta de la disminución de la capacidad vasodilatadora del endotelio, por menor síntesis de óxido nítrico. Hipercontractilidad de las células de músculo liso vascular.

Se da en un punto focal de la arteria coronaria; generalmente el vasoespasmo se produce en el lugar en que se encuentra un ateroma o placa. También puede producirse en vasos normales.



MARCADORES BIOQUÍMICOS PARA LA EVALUACIÓN DE PACIENTES CON SOSPECHA DE TENER SCA PERO SIN ELEVACIÓN DEL ST DEL ECG	
CKMB	
VENTAJAS	DESVENTAJAS
Ensayo rápido, preciso y de bajo costo	Pérdida de especificidad en enf. músculo esqueléticas o CCV
Capacidad de detectar reinfarcto precozmente	Baja sensibilidad durante etapas muy precoces de un IAM (< de 6 hs. ó > de 36 hs. del comienzo del síntoma)
	Baja sensibilidad para daño miocárdico mínimo

Braunwald et. al. ACC/AHA 2000

Afecta más a la coronaria derecha que a la izquierda y se encuentra mayoritariamente en pacientes jóvenes, fumadores o cocainómanos.

Ahora bien, otro problema a enfrentar es la ausencia de dolor. La pregunta sería: ¿Puede haber angina sin dolor?

La respuesta es que existe un sinnúmero de situaciones que uno enfrenta en la guardia, de laboratorio alterado en pacientes que no presentan sintomatología coronaria.

Resumamos brevemente los casos:

- Menor gravedad y duración de la isquemia
- Infarto de miocardio con onda Q previo
- Diabetes mellitus
- Flujo colateral coronario
- Disfunción autónoma
- Características psicológicas. Depresión (menor respuesta de endorfinas)
- Incremento de la secreción de opiáceos endógenos

En nuestra experiencia, el geronte diabético es el que más confunde ya que muchas veces presenta IAM sin el dolor típico.

LABORATORIO DEL SCA

¿Qué podemos aportar desde el laboratorio para el diagnóstico de este síndrome?

Es muy frecuente que se pida Proteína C reactiva en un dolor precordial. ¿Para qué?

Los SCA con PCR mayor a 20 mg/l devienen de un origen inflamatorio, por lo tanto tienen mayor gravedad y morbimortalidad, y aunque la experiencia indica que son no más

MARCADORES BIOQUÍMICOS PARA LA EVALUACIÓN DE PACIENTES CON SOSPECHA DE TENER SCA PERO SIN ELEVACIÓN DEL ST DEL ECG

MYOGLOBINA	
VENTAJAS	DESVENTAJAS
Alta sensibilidad	Muy baja especificidad en injuria de músculo esquelético
Es útil en la detección precoz del IAM (1 a 4 hs.)	Rápido retorno al rango normal, lo que limita la sensibilidad en presentaciones tardías
Es útil en la detección de reperfusión	
Descarta infarto	

MARCADORES BIOQUÍMICOS PARA LA EVALUACIÓN DE PACIENTES CON SOSPECHA DE TENER SCA PERO SIN ELEVACIÓN DEL ST DEL ECG

TROPONINAS CARDÍACAS	
VENTAJAS	DESVENTAJAS
Estratifica riesgo	Baja sensibilidad en etapas muy precoces del infarto (< 6 hs.)
Mayor sensibilidad y especificidad que la CKMB	Requiere repetir entre las 6 y 12 hs. si da negativa
Detecta el IAM reciente y hasta 2 semanas después	Limitada capacidad para detectar reinfartos menores tardíos
Es útil para detectar reperfusión	

Braunwald et. al. ACC/AHA 2000

del 8% de los casos, deberíamos incluir esta práctica como lo indica el siguiente trabajo de Liuzzo, Giovanna del *NEJ* 1994; 331. “La elevación de proteína C reactiva a la admisión hospitalaria predice un peor pronóstico en pacientes con AI y refleja un componente inflamatorio importante en su condición patogénica”.



Veremos ahora, según el consenso 2000, la utilidad de los marcadores bioquímicos: podemos decir que el paciente que tiene un IAM Q con elevación del ST, no necesita enzimas para confirmar diagnóstico de infarto, sólo hacer una CPK total para ver reperfusión después de fibrinolíticos o angioplastia.

El paciente que presenta ST normal pero clínica de SCA es pasible de hacerle toda la batería de análisis que ayudarán a comprender su patología.

Como la CKMB baja sus valores muy rápidamente es la más indicada para evaluar reinfarto porque volvería a subir su valor, por ejemplo, valores normales a las 48 hs. y al 3° día vuelve a subir.

Los detractores de la CKMB me han sugerido que las diferencias en horas entre la CPK y la CKMB son ínfimas y que en general el paciente, cuando llega al análisis, ya tiene ambas elevadas.

En infarto Q en realidad, no importa el valor de CKMB, ya que “el valor que alcancen las enzimas no tiene relación directa con el tamaño o la gravedad del infarto”.

Las enzimas suben más cuando hay fenómenos naturales o artificiales de apertura de la arteria ocluida. A esto se lo llama reperfusión.

Lo que hay que saber es que las técnicas que no sean por electroquímico tienen todas algún problema, pero hacer una CKMB en IAM sin elevación del ST es muy importante y no se debe desdeñar un resultado alto.

El grupo FRISC evaluó CKMB y troponina, y publicó la siguiente afirmación que me parece muy apropiada. “Si comparamos los resultados obtenidos en los mismos pacientes entre el dosaje de CKMB y TnT hemos visto que con niveles dentro de límites normales

de CKMB hay pequeñas elevaciones de TnT en una gran proporción de enfermos y una diferencia significativa de riesgo de sufrir eventos cardíacos.

Lo que quiero resaltar es que hacer todos los marcadores en el **tiempo adecuado** luego del dolor precordial ayuda mucho en pacientes con SCA, al mismo tiempo es gastar dinero innecesariamente cuando el IAM es claro con clínica y ECG mediante.

En este último caso, **dosar CPK basal y a las 2 horas de realizada la angioplastia, stent o fibrinolítico**. El valor debe haber subido entre 2 a 3 veces para considerar exitosa la apertura de la arteria.

En nuestro servicio usamos mucho la mioglobina durante algún tiempo y la conclusión más importante es que cuando da normal, podemos descartar un infarto si es que el síntoma es reciente. El problema se presenta cuando nos da valores altos ya que la especificidad es muy pobre.

En nuestra experiencia, las troponinas son malos marcadores de IAM, cuando se las utiliza para ese fin en las guardias sanatoriales poco especializadas. Trataré de explicar por qué:

Se pide el análisis a las 2 a 6 hs. del dolor. ¿TnT negativa?

Se privilegia sobre los otros marcadores más precoces. ¿Error?

Si da un resultado intermedio se debe repetir a las 12 hs.

Nosotros aconsejamos:

- a) Utilizar troponinas en pacientes que no tengan insuficiencia renal porque puede confundir y dar falsos positivos.
- b) Lo anterior sirve tanto para TnI como para TnT.
- c) En IAM probable sin elevación del ST y después de las 8 hs. del dolor, puede ser el marcador más útil. Ya que detecta isquemias mínimas que no se ven con CKMB.
- d) Es de inmenso valor pronóstico y de conducta terapéutica como estratificador de riesgo en aquellos pacientes que tienen valores menores a 0,1 de TnT.
- e) Ya el grupo FRISC en 1996 estratificaba riesgo tomando valores de TnT menores a 0,1 ug/l.
- f) Sirve para detectar infartos de una semana de evolución.
- g) Siempre que el valor sea $> 0,1$ es IAM.

En nuestra experiencia, los pacientes que tienen $TnT > 0,03$ son susceptibles de hacerles una CCG, ya que se ha detectado una relación muy estrecha entre lesión coronaria y TnT de valores intermedios.

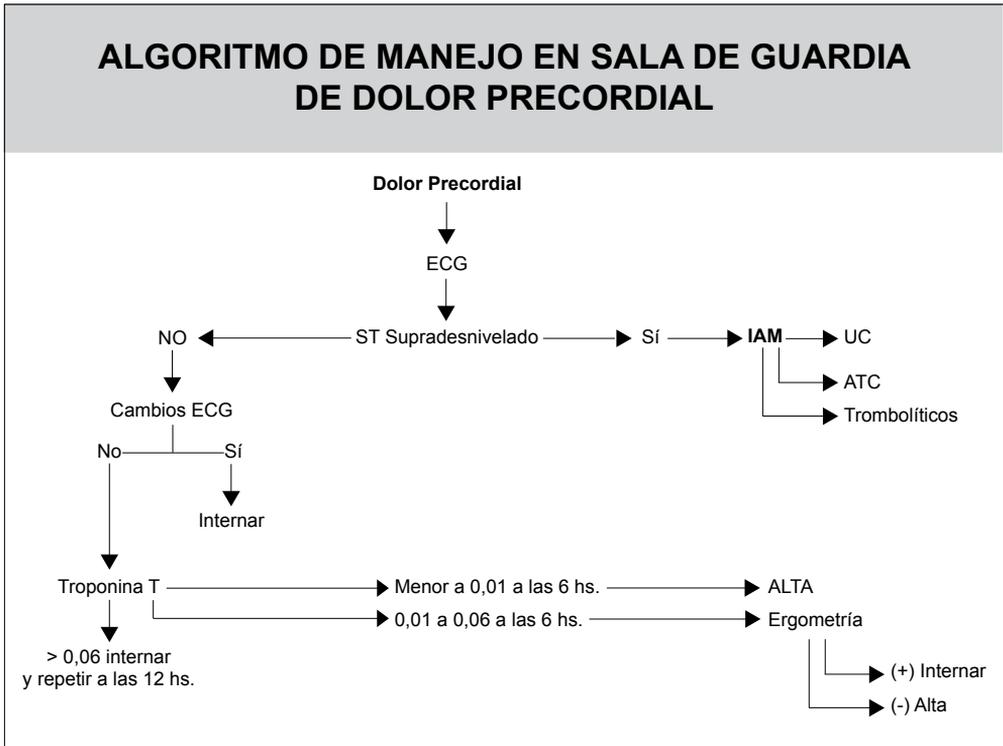
Las determinaciones semicuantitativas de troponinas sólo dan (+) cuando el valor es mayor a 0,1, es decir, cuando el paciente tiene un IAM.

Resumiendo, las troponinas son formidables marcadores de lesión coronaria, tanto en pacientes con angina inestable como en pacientes con dolor precordial, el problema es usarlas en el momento adecuado para el síndrome apropiado.

Recomendación clínica del uso de troponinas: "Es útil como único test para el diagnóstico eficiente de Infarto sin elevación del ST (incluyendo daño miocárdico mínimo) con mediciones seriadas. Los clínicos deberían familiarizarse con los puntos de corte en su laboratorio." Braunwald *et al.* ACC/AHA, 2000.

Reperusión

Ya hablamos anteriormente de que usamos CPK total para evaluar éxito terapéutico por TCA o estreptokinasa.



En algunos países se han usado TnT o CKMB para evaluar reperusión.

“60 minutos después de angioplastia coronaria, valores superiores a 0,50 ug/l de troponina T y 25 mU de CKMB al valor basal son predictores de reperusión en un 100%. Para trombolíticos 92%”. Satoshi Abe, Kagoshima, Japan University, ACC, 1994.

Lo importante entonces, en SCA, paciente que ingresa con dolor precordial, es saber qué análisis son los más adecuados para la hora, decidir la internación u otros estudios en base a su interpretación, etc.

Mostramos un algoritmo de los tantos que puede haber para el manejo del SCA y el laboratorio a pedir.

Diagnóstico de IAM en CCV

Durante años fue un problema diagnosticar IAM perioperatorio de cirugía cardiovascular por varias razones:

- a) El corazón está parado durante alrededor de una hora.
- b) Para ponerlo a andar nuevamente se le aplica un choque eléctrico.
- c) Hay cambios electrocardiográficos ambiguos, arritmias o fibrilaciones que complican su lectura.
- d) Encontrar un valor de enzimas que refleje que durante el acto operatorio o después se ha producido un IAM es un desafío bioquímico, para evitar hacer un ecocardiograma transesofágico que confirme el IAM. Como el número de infartos es de una tasa muy baja, estadísticamente se complica.

Existen algunos trabajos que hablan sobre cuando sospechar un IAM perioperatorio de CCV.

- A) CKMB > 50 IU/l en los primeros dos días posoperatorio.
- B) La aparición de nueva y persistente onda Q >.04 seg en ECG.
- C) El desarrollo de nuevas regiones anormales en el ecocardiograma.

Valores superiores a 9,4 ng/ml de cTnI son significativos de IAM en el posoperatorio de CCV. El pico ocurre entre las 12 y 24 hs. después de la cirugía.

- Sensibilidad 100%
- Especificidad 100%

Gian Franco Gensini *et al.* Careggi Hospital Florencia, Italia, *Crit. Care Medicine*, dic. 1998.

Quisimos buscar los mejores marcadores y nos propusimos realizar mediciones de mioglobina, CKMB, cTnT a las 4, 12 y 24 hs. de la llegada del paciente a recuperación pos CCV.

Nos encontramos, como estaba descrito, una elevación de más de 3 veces en el valor de CKMB a las 4 hs. y luego una declinación lenta hasta las 24 hs debido a la manipulación del músculo cardíaco durante la cirugía.

Los valores máximos (sin IAM) nos ayudarán entonces a comprender que, si tenemos una CKMB menor a 78 UI/l a las 4 hs., decididamente no significa IAM.

Los valores límite de CKMB en pacientes no infartados fueron:

- A las 4 horas: 78 UI/L
- A las 12 horas: 60 UI/L
- A las 24 horas: 46 UI/L

Veamos ahora qué pasó con la cTnT

Los valores hallados fueron muy altos, más de 60 veces el valor normal de 0,01, y curiosamente es un marcador bastante precoz.

Los valores límites de TnT en pacientes no infartados fueron:

- A las 4 horas: 0,661 ng/ml
- A las 12 horas: 0,640 ng/ml
- A las 24 horas: 0,464 ng/ml

La mioglobina también sube 6 a 7 veces su valor normal.

Valores límites de **mioglobina** en distintos tiempos pos operatorios en pacientes no infartados.

- A las 4 horas: 421
- A las 12 horas: 391
- A las 24 horas: 337

Estas determinaciones seriadas se hicieron en más de 50 pacientes **no infartados**, y los valores que están señalados son máximos encontrados.

En los 4 pacientes en los que pudimos corroborar por Eco trans esofágico IAM, los resultados fueron extremadamente distintos, lo que nos permitiría acercarnos a los valores probables que encontraremos en un IAM peri CCV.

Valores mínimos encontrados en pacientes con IAM POP de CCV

CKMB	a las 4 hs.	166 UI/L
CKMB	a las 12 hs.	111 UI/L
CKMB	a las 24 hs.	88 UI/L
TnT	a las 4 hs.	0,745 UI/L
TnT	a las 12 hs.	1,28 UI/L
TnT	a las 24 hs.	1,94 UI/L
Mioglobina	a las 4 hs.	696 UI/L
Mioglobina	a las 12 hs.	617 UI/L
Mioglobina	a las 24 hs.	455 UI/L

Los valores graficados son los menores encontrados en los pacientes con IAM.

Nos permite decir a priori que la CKMB de los IAM a las 4 hs. es más del doble de los normales.

Que la cTnT evidencia diferencia más del doble del valor a las 12 hs.

Que la mioglobina aumenta un 50% a las 4 hs. Tal vez habría más diferencia si se hubieran tomado a las 2 horas.

Conclusión

Una CKMB mayor a 4 veces el valor normal es el mejor indicio de IAM peri CCV a las 4 horas del ingreso del paciente a sala de recuperación.

La cTnT es el mejor indicador de IAM peri CCV a las 12 horas del ingreso del paciente a sala de recuperación y los valores esperados son mayores a 1 ng/ml.

PEPTIDO NATRIURÉTICO B

La concentración en sangre del péptido natriurético B y su fragmento amino Terminal (NT-proBNP) nos da una idea, cuando se produce su incremento, de una insuficiencia cardíaca congestiva. La disfunción de ventrículo izquierdo con una disminución de la fracción de eyección genera síntomas tales como disnea aguda. Ha habido numerosos trabajos que indican que el uso de la medición de ProBNP diferencia disnea de origen cardíaco y de origen pulmonar.

Según nuestra experiencia, el dosaje de proBNP cuando el paciente no toma medicación antihipertensiva o diurética es sumamente importante, porque los valores encontrados superan entre 10 y 20 veces el valor normal. También nos da una idea de la eficacia del tratamiento instituido y así lo recomienda la AHA ya que los valores bajan drásticamente cuando las drogas prescritas son eficaces.

Existen problemas a resolver, tales como la poca correlación entre fracción de eyección por ecocardiograma y aumento de proBNP cuando el paciente ha sido medicado previamente, por ejemplo con enalapril o carvedilol. Esta diferencia es menor cuando el paciente se presenta a la guardia con su primer episodio de congestión cardíaca. Allí se pueden encontrar fracción de eyección de 20% (menos de la mitad de su valor normal) y



proBNP de 20 000. Mientras que si es una descompensación de una insuficiencia cardíaca congestiva crónica medicada, los valores de proBNP no superan los 3 000 para valores normales de 300.

Una duda que suele generarse son las cifras altas debido a otras patologías que puede tener el paciente de terapia intensiva.

Es así que Omland describe en *CCM* 2008, 36, que proBNP puede incrementarse en eventos cardíacos y no cardíacos tales como: isquemia miocárdica, arritmias, sepsis, shock, anemia, insuficiencia renal, hipoxia, embolismo pulmonar, hipertensión pulmonar, y distrés respiratorio.

Es por ello que de usarse este marcador se debe tener particular precaución con las interpretaciones cuando los niveles de proBNP están elevados.

Lecturas sugeridas

- Bono J, Fernández Cid G, Ramos H e Investigadores del Estudio Multicéntrico TROTOSATI, organizado por el Comité de Unidad Coronaria de la Sociedad Argentina de Terapia. “El uso de la Troponina T cualitativa en la estratificación de riesgo en pacientes con Síndromes Isquémicos Agudos sin elevación persistente del ST y su utilidad con una o dos pruebas, y las diferencias entre Unidades Coronarias y Terapias Intensivas Polivalentes”. *Rev. Esp. Cardiol.* 2001; Suppl. (abstract)
- Braunwald E, Zipes D, Libby P. *Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine*. 6 ed. Filadelfia: WB Saunders, 2001.
- Wu A, Apple F, Gibber W, *et al.* National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: “Recommendations for to use of cardiac markers in coronay artery diseases”. *Clin Chem*, 1999; 45:1104-1121.

9 LÍQUIDOS DE PUNCIÓN EN EL LABORATORIO DE URGENCIA

Dra. Zulema Gutfraind

Dra. Gladys Poustis

Dra. Andrea Bocassi

El análisis de un líquido de punción debe ser realizado por aquellos bioquímicos que tengan la experiencia suficiente como para orientar el diagnóstico y no desorientar al médico, quien, en última instancia, es el que tomará una decisión terapéutica.

Por lo expuesto, se entiende que el conjunto de datos emanados del material en cuestión, con el asesoramiento del bioquímico, guiará el tratamiento del enfermo al que se le ha practicado una punción.

Importan de sobremanera los datos que el médico pueda aportar con respecto a la situación clínica del paciente y en lo que se refiera a su sospecha diagnóstica.

LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO (LCR)

La velocidad de formación es de aproximadamente de 350 μ l/min. Es relativamente constante y se afecta poco por la presión arterial o por la presión intraventricular.

El LCR se forma por filtración de sangre a través de los capilares coroideos, seguido del transporte activo de sustancias a través del epitelio coroideo hacia el ventrículo. A continuación, se produce un flujo pasivo de agua a fin de mantener el equilibrio osmótico. Las propiedades de barrera del epitelio coroideo, evitan la difusión de sustancias de forma incontrolada a través de él, existiendo además un equilibrio entre el transporte activo y cierta difusión pasiva de iones y de otras sustancias. También se da un transporte en sentido contrario. El volumen circulante depende de la edad. En recién nacidos: 40 a 60 ml, niños: 60 a 100 ml, adolescentes: 80 a 120 ml, adultos: 140 +/- 30 ml.

Básicamente las funciones del LCR son:

- Actuar como fluido protector del encéfalo y la médula espinal
- Servir de medio de transferencia de sustancias entre la sangre y el tejido nervioso

Una vez producida la toma de muestra –la punción lumbar–, debemos conocer antes de comenzar cualquier análisis, cuál es la sospecha del médico solicitante, así como también los datos del paciente que nos resulten de interés para la realización de nuestro trabajo –edad, sexo, medicación administrada antes de la punción, tiempo de hospitalización (si corresponde), signos y síntomas, presencia de enfermedades crónicas (DBT, SIDA, etc.).

El volumen recogido dependerá de la presión. Una vez valorada ésta (el valor normal en adultos y en posición horizontal oscila entre 70 y 200 mm de H₂O, en niños de 50-100 mm de H₂O), si es normal, se recogen de 3 a 10 ml repartidos en dos tubos como mínimo y, de ser posible, tres tubos. Uno será destinado a las pruebas microbiológicas y el otro para la citología y las pruebas bioquímicas. Si la presión es cercana a 200 mm, solo se extraen de 1 a 2 ml de LCR.

De ser posible se sugiere que el tubo destinado a las pruebas microbiológicas contenga 5 ml: 1 ml para cultivo de bacterias, 2 ml para cultivo de hongos y 2 ml para *Mycobacterium*. Si la siembra bacteriológica no se realiza de inmediato, el tubo para dicho estudio debe ser conservado en estufa a 37°C, ¡nunca refrigerar!

Es importante recordar que debe procesarse simultáneamente una muestra de sangre para hemocultivo, ya que las meningitis en general cursan con bacteriemia.

Valor diagnóstico del LCR

Son diversas las enfermedades infecciosas, inflamatorias, vasculares, etc., que comprometen al sistema nervioso central (SNC) y producen cambios en la composición química o el contenido celular del LCR, que pueden ayudar al diagnóstico inicial y al de los nuevos casos (valor epidemiológico).

Patologías diagnosticadas por el LCR

Infecciosas

- Meningitis bacteriana, vírica, fúngica y tuberculosa
- Encefalitis
- Abscesos cerebrales
- Neurosífilis
- VIH (infecciones asociadas)
- Priónicas: enfermedad de Creutzfeld-Jakob
- Parasitarias: toxoplasmosis, Chagas, etc.

Vasculares

- Hemorragia subaracnoidea
- Hemorragia intracerebral

Neurológicas

- Esclerosis múltiple
- Síndrome de Guillain-Barre

Neoplásicas

- Linfomas
- Tumores cerebrales

Procesamiento del LCR

¿Qué hacemos con el LCR una vez que está en nuestra mesada? Realizaremos un examen físico, químico, citológico, bacteriológico y procederemos a guardar muestra para otros estudios posteriores.

Examen físico

El *aspecto* normal es limpio, cristalino, transparente y no coagula.

Se considera anormal cuando aparece turbio, opalescente, sanguinolento.

Pueden aparecer coágulos cuando hay un aumento considerable de proteínas (fibrinógeno).



El aspecto turbio se asocia a infecciones bacterianas.

El *color* normal es incoloro. Un color rojizo sugiere la presencia de hematíes. Es importante diferenciar si el color se debe a una hemorragia o a una punción traumática; en este último caso habrá un aclaramiento progresivo a medida que se recolecta; al centrifugarlo se observará un sobrenadante claro.

Un color amarillo (líquido xantocrómico) indica que hay pigmentos debido a la degradación de la hemoglobina.

Examen químico

Las pruebas más importantes, que no pueden faltar, son la glucorraquia y la proteinorraquia.

Proteínas

Las proteínas del LCR se encuentran en una concentración de, aproximadamente, 200 veces menor que la que existe en el plasma. El LCR es principalmente un ultrafiltrado plasmático, las proteínas tienen dos orígenes: difusión desde la sangre y síntesis en el interior del SNC.

Los valores normales de proteínas totales en una muestra proveniente de una punción lumbar varían entre 0,2 y 0,4 g/l. Los valores bajan según la altura a la que se realiza la punción; también varían con la edad. En recién nacidos, están aumentadas hasta el quinto o sexto mes y aumentan también en individuos de más de 40 años a valores de 0,6 g/l.

El método elegido para medirlas debe ser sensible y debe permitir realizarlo con volúmenes pequeños de muestra. Existen métodos turbidimétricos, basados en la precipitación de las proteínas y su lectura espectrofotométrica (como el ácido sulfosalicílico), si bien son sencillos desde el punto de vista técnico, su desventaja radica en la elevada cantidad de muestra que debe utilizarse. También están otros métodos con colorantes, como el rojo de

VARIACIONES DE LA PROTEINORRAQUIA MÁS COMUNES		
PROTEINORRAQUIA	PATOLOGÍA	CAUSA
Aumentada	Si hay sangre	Hb, proteínas plasmáticas
	Si hay polimorfonucleares	Exudado por meninges inflamadas Proteínas celulares
Leve Aumento	Tejido cerebral inflamado Esclerosis múltiple Encefalitis Meningitis tuberculosa Meningitis sifilítica Meningitis virales Procesos tumorales	Exudación por inflamación Aumento del contenido celular Obstrucción de la circulación
Gran Aumento	Bloqueo del canal espinal Meningitis bacterianas Abscesos cerebrales Síndrome de Guillain Barré	Estasis en la resorción del LCR Aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica Degeneración tisular

pirogalol, donde las proteínas reaccionan en un medio ácido, dando lugar a complejos que pueden cuantificarse espectrofotométricamente.

Glucorraquia

Sigue a los cambios de glucemia, y es aproximadamente el 40 ó 50% de ella.

Se encuentra disminuida en las Meningitis purulentas y tuberculosas, en los Carcinomas menínges, y en las hipoglucemias. Se encuentra normal en meningitis de origen no infeccioso y en las virales. Está aumentada en pacientes con hiperglucemia.

Puede ser no dosable en ausencia de leucocitos, en estos casos es probable encontrar gérmenes aun en el examen fresco.

Examen químico

Otras determinaciones son:

Clorurorraquia

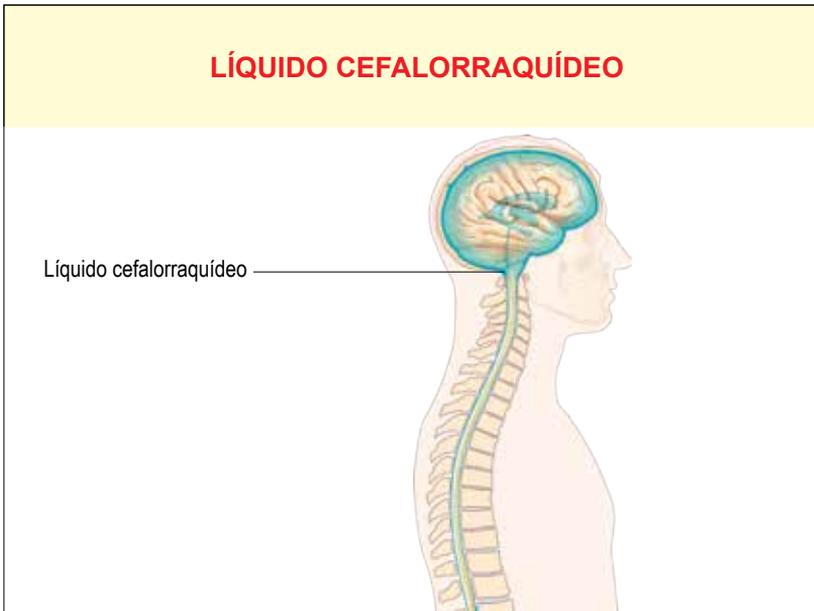
Está relacionada con su concentración en sangre. El cloro comparte su característica de anión con el bicarbonato, por lo tanto cada ascenso o descenso en la concentración de bicarbonato puede provocar cambios inversos en la concentración de cloro. La concentración de cloro en sangre depende entonces del estado de hidratación del individuo y del estado ácido-base. Puede estar disminuida en meningitis tuberculosas y purulentas.

ADA

La prueba de Adenosindeaminasa es útil cuando se sospecha meningitis tuberculosa. Guardar la muestra para su realización en freezer a -20°C .

VDRL

Guardar la muestra a fin de realizar la prueba no treponémica o treponémica según se sospeche lues.



Examen fresco

Es de importancia tomar por costumbre realizar la observación microscópica de una gota de LCR, a fin de poder visualizar, por ejemplo, elementos levaduriformes (*Cryptococcus neoformans*) o parásitos (*Trypanosoma Cruzy*)

Examen citológico

Se realiza con el material sin centrifugar.

El LCR contiene un escaso número de células, en general no más de 10 células/mm³, que pueden variar según la edad.

El conteo puede realizarse en cámara de Neubauer, Naggeotte, o Fush Rosenthal, diluyendo la muestra con diluyente líquido de Türk.

Luego se procede a la concentración celular para poder realizar, por intermedio de coloraciones, la diferenciación morfológica de las células halladas.

La concentración celular puede realizarse por centrifugación suave, durante 10-15 minutos. Del concentrado obtenido se realizan varios extendidos para realizar coloraciones:

- Tinción de Gram: Sensibilidad del 60 al 90% (con una concentración bacteriana > 10⁵ UFC/ml), 80% sin ATB previo
- Tinción de Ziehl Neelsen: Sensibilidad < 1%
- Tinción con azul de metileno
- Tinción con metanol / giemsa

Resulta de importancia realizar un examen microscópico con tinta china, para buscar criptococos encapsulados. Aproximadamente un 10% de pacientes con SIDA, desarrollan criptococosis, esta aparece cuando los linfocitos CD4 están por debajo de 100 /mm³.

El número de células y el tipo hallado, así como también la presencia de microorganismos, orientarán el diagnóstico y el tratamiento mientras se esperan los análisis complementarios y los cultivos pertinentes.

La pleocitosis por neutrófilos es sospechosa de meningitis bacteriana, y existen casos con recuentos superiores a 1 000 leucocitos/ml con el 90% de neutrófilos. Igualmente es un indicador del éxito de la terapéutica (disminución de los granulocitos en muestra posterior) o del fracaso de la misma con progresión a meningitis crónica o formación de un absceso cerebral (la muestra posterior revela una reacción mixta con mononucleares).

También puede haber pleocitosis por neutrófilos en el comienzo de meningitis virales, aunque el recuento total suele ser inferior a 1 000 leucocitos/ml y los neutrófilos oscilan entre el 60 y el 70%; en los primeros días el LCR evoluciona a reacción linfocítica.

También se ha observado pleocitosis por neutrófilos en procesos no infecciosos (hemorragia cerebral, administración intratecal de fármacos, etc.)

La pleocitosis linfocítica se asocia a meningitis viral, tuberculosa, sifilítica o fúngica, especialmente en etapas tardías, pues en los comienzos pueden presentar reacción mixta (con los neutrófilos encontramos monocitos o plasmocitos). Asimismo, puede observarse linfocitos activados, reactivos, células linfoplasmocitoides o inmunoblastos con citoplasma basófilo en meningitis bacteriana, por gérmenes como *Listeria monocytogenes*, o en procesos no infecciosos como esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, polineuritis, etc.

Rara vez se observa en LCR pleocitosis por eosinófilos, con recuentos menores al 4%, en procesos inflamatorios sistémicos, o mayores al 10%, asociada a infecciones parasitarias, fúngicas, procesos alérgicos a fármacos.

PERFILES BIOQUÍMICOS DE LOS CUADROS MÁS FRECUENTES							
	Aspecto	Recuento	Predominio	Glucosa	Proteínas	Ex. micro	Dg
MBP	T	> 500-1000	PMN (MN)	↓↓	↑↑	Gram + (~75%)	Cultivo Ags (latex)
MBPT	L-LT	100-500	NM	N o lig ↓	N o lig ↑	En gral. negativo	Ags (latex)
MV	L	10-300	Linfocitos	N	lig ↑ o ↑	Negativo	PCR
MTBC	L	10-500	MN	N o ↓	↑↑	ZN + (<20%)	Cultivo PCR
CM	L-LT-T	1-500 (<100)	Linfocitos	N	N o lig ↑	T. china + (80%)	Cultivo Ag (latex)
NS	L	10-30	Linfocitos	N	↑	Neg	VDRL en LCR
EDSM	L	1-5	Linfocitos	N	N o ↑	Neg	EF Igs PBM

Mng bacteriana purulenta (MBP) - Mng bacteriana parcialmente tratada (MBPT) - Mng viral (MV)- Meningitis tuberculosa (MTBC) - Criptococosis meníngea (CM) - Neurosífilis (NS) - Enfermedades desmielinizantes (EDSM)



Análisis microbiológico

Para proceder al estudio microbiológico se aconseja trabajar con el sedimento del centrifugado, destinando el sobrenadante a la realización de pruebas de detección de antígenos capsulares solubles que complementan las observaciones microscópicas, para ello se dispone de equipos comerciales.

Para el estudio microbiológico se aconsejan los siguientes pasos, algunos se realizan en el laboratorio de urgencias y otros posteriormente, con parte de la muestra que se ha conservado de forma adecuada según el estudio requerido:

- Observación en fresco
- Tinciones: Gram, Ziehl-Nielsen, tinta china
- Cultivos en medios adecuados
- Pruebas serológicas para sífilis
- Pruebas inmunológicas para determinar antígenos
- Pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), por ejemplo, para Herpes virus

El punto e) es fundamental como complemento de las observaciones tintoriales, particularmente en pacientes con tratamiento antibiótico previo, que dificulta el hallazgo de microorganismos en la coloración de Gram. El cultivo permite la tipificación de los microorganismos y es la única forma de poder realizar las pruebas de sensibilidad a los antibióticos.

En la actualidad hay kits que permiten detectar antígenos de *Neisseria* (los distintos serotipos), *E. coli* k-1; *H. influenzae* tipo b.; *S. pneumoniae*, *S.* grupo B, *Cryptococcus neoformans*. No se debe olvidar la existencia de reacciones cruzadas, en particular entre *N. meningitidis* B y *E. coli* K-1, hecho que jerarquiza la tinción de Gram y el cultivo.

En la mayoría de las meningitis bacterianas existe una significativa relación entre la edad de los pacientes y determinados microorganismos, y también hay infecciones relacionadas con otras patologías previas.

Menos de dos meses:

- *Escherichia coli* K-1
- Estreptococo Grupo B
- *Neisseria meningitidis* A, B, C, Y, W135
- *Listeria monocytogenes*

Menos de 10 años:

- *Neisseria meningitidis*
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Haemophilus influenzae*

Adultos:

- *Streptococcus pneumoniae*
- Bacilos Gram negativos
- *Neisseria meningitidis*
- *Listeria monocytogenes*
- Posterior a traumatismo de cráneo/enfermedades del oído medio: *S. pneumoniae*
- Posterior a neurocirugía: *Staphylococcus aureus*, Enterobacterias

CAUSAS DE DERRAME PLEURAL	
TRASUDADOS	EXUDADOS
▪ Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)	▪ ICC tratada con diuréticos
▪ Cirrosis	▪ Infecciones
▪ Síndrome nefrótico	▪ Neoplasias
▪ Hipoalbuminemia	▪ Embolia pulmonar
▪ Urinotórax	▪ Abscesos diafragmáticos o abdominales
▪ Obstrucción de la vena cava superior	▪ Cirugía abdominal
▪ Pericarditis constrictiva	▪ Pleuresía reumática
▪ Neoplasias (<10% son trasudados)	▪ Asbestosis
▪ Embolia pulmonar (<35% son trasudados)	▪ Ruptura esofágica
▪ Glomérulonefritis	▪ Hemotórax
▪ Diálisis peritoneal	▪ Quilotórax
	▪ Pericarditis
	▪ Esclerosis de várices esofágicas
	▪ Hepatitis

LÍQUIDO PLEURAL (LP)

El líquido pleural (LP) es originario de la circulación sistémica; la circulación pulmonar no participa en su formación. Es un filtrado capilar formado en la pleura parietal a partir de las arterias intercostales, y en la visceral, de las arterias bronquiales.

El líquido que se forma fluye, para abajo, hacia la base del pulmón, y llega al sistema torácico a través de estomas de la pleura parietal. El líquido pasa luego, a través de los vasos linfáticos intercostales a los ganglios linfáticos paraesternales y periaórticos, al conducto torácico y finalmente a la vena cava. Cualquier obstrucción a lo largo de esta vía puede alterar el drenaje y producir un derrame pleural.

La velocidad de producción de líquido es de, aproximadamente, 300 a 1 200 ml/día en adultos, y el sistema linfático pleural tiene una gran capacidad adaptativa a aumentos en la velocidad de producción; por eso, para que pueda acumularse líquido, el ritmo de producción ha de ser muy alto, tiene que alterarse significativamente el sistema de drenaje linfático o mesotelial o ambos.

Una vez producida la toma de muestra –la punción lumbar–, debemos conocer antes de comenzar cualquier análisis, cuál es la sospecha del médico solicitante, así como también los datos del paciente que nos resulten de interés para la realización de nuestro trabajo –edad, sexo, medicación administrada antes de la punción, tiempo de hospitalización (si corresponde), signos y síntomas, presencia de enfermedades (DBT, SIDA, TBC, etc.).

Procesamiento de LP

¿Qué hacemos con el LP una vez que está en nuestra mesada? Realizaremos un examen físico, químico, citológico, bacteriológico y procederemos a guardar muestra para otros estudios posteriores.



Examen físico

Color y aspecto

1. Un derrame hemático sin traumatismo sugiere probable malignidad.
2. Un derrame blanquecino y turbio sugiere presencia de quilomicrones, colesterol o empiema.
3. Un derrame muy viscoso, por aumento de ácido hialurónico, puede indicar presencia de mesotelioma maligno.
4. Un líquido amarillo verdoso puede sugerir empiema o pleuresía reumatoide.
5. Un líquido con olor amoniacal, urinotórax.
6. Un derrame con restos de comida, rotura de esófago.

Se deberá centrifugar la muestra e informar color y aspecto del sobrenadante, que puede o no mantenerse, así como también característica del centrifugado (botón hemático, leucocitario, leucohemático, etc.).

Los derrames pleurales se pueden dividir en exudados o trasudados. Estos últimos se producen por causa de un desequilibrio de presiones oncóticas e hidrostáticas y, en general, no se deben a anomalías de la pleura.

Los exudados, en cambio, son los que se forman por alteraciones de la barrera de filtración.

Examen químico

Se realizará del sobrenadante, siempre que las características físicas del material lo permitan. Como mínimo deberá realizarse: proteínas, LDH, albúmina, glucosa, pH.

Es importante que se remita además una muestra de suero, que deberá ser extraída dentro de la hora de efectuada la tóracocentesis, a fin de realizar sobre ella: proteínas, LDH y albúmina.

Debido a las implicancias en el abordaje clínico y su consecuente conducta terapéutica, la primera consideración que deberá hacerse es determinar si el líquido analizado se trata de un exudado o trasudado.

Los criterios de Light tienen una sensibilidad cercana al 100% y una especificidad del 72 al 83%. De acuerdo a ellos, la presencia de uno de los siguientes criterios clasificará al LP como exudado:

- **El cociente entre el valor de las proteínas en LP y su valor en suero es mayor de 0,5.**
- **El cociente entre LDH pleural y LDH sérica es mayor de 0,6.**
- **El valor absoluto de LDH pleural es mayor de 2/3 del límite superior de la normalidad en el suero.**

Sin embargo existen limitaciones, por ejemplo, en pacientes con diuréticos, ya que al disminuir el agua de la pleura habrá un aumento de la concentración de proteínas, lo que resultará en una clasificación incorrecta de exudado según estos criterios. Por ello es útil el gradiente de albúmina sérica y pleural con un valor < de 1,2 g/dl como indicativo de exudado. El gradiente de albúmina parece ser más específico pero menos sensible que los criterios de Light.

El pH deberá medirse con la muestra en jeringa, sin que ésta tenga contacto con el ambiente, ya que los niveles de CO² pueden contribuir a mediciones falsamente disminuidas del mismo. El pH disminuido, en la mayoría de los casos, puede deberse a la producción de ácido láctico por parte de los leucocitos en el espacio pleural. Un pH bajo en ausencia de acidosis orientaría hacia una etiología neoplásica o de origen infeccioso.

El pH y la glucosa normalmente suben y bajan juntos. En los casos de rotura esofágica, la acidosis pleural no sería producida por la filtración de ácido gástrico al espacio pleural, sino por el metabolismo de la glucosa por parte de los PMN. Cuando el pH es menor que 7.0 y la glucosa menor a 60 mg/dl, sugiere fuertemente que el derrame es de origen maligno.

La glucosa se mide rutinariamente, pero su contribución diagnóstica es poco sustancial por su baja especificidad y sensibilidad, por su posibilidad de variar por oscilaciones de la glucemia y por glicólisis espontánea de la muestra *in vitro*. Sin embargo, en forma indirecta, tiene un valor pronóstico y determina algunas decisiones terapéuticas. Con la excepción de la pleuritis reumatoidea, en la que hay un bloqueo selectivo del transporte de glucosa al espacio pleural, la disminución de glucosa se debe a su consumo anaeróbico por células o bacterias, con producción de ácido láctico y caída del pH.

Amilasa: Un nivel aumentado en LP podría sugerir enfermedad pancreática, tumor o rotura esofágica. Tener en cuenta que también puede aumentar en enfermedad maligna, cirrosis hepática, embarazo ectópico complicado.

Creatinina: Cuando el cociente creatinina en LP/creatinina plasma resulta mayor a 1, sugiere la sospecha de urinotórax.

Colesterol: Cuando éste supera valores en LP de 250 mg/dl, sugiere presencia de pseudoquilotórax, que se debe a acúmulo de colesterol y complejos de lecitina y globulina en el espacio pleural, dándole una apariencia lechosa; por lo general aparecen luego de derrames exudativos crónicos, como resultado de artritis reumatoide o TBC.

Triglicéridos: Si el cociente Triglicéridos LP/Triglicéridos plasmáticos arroja mayor de 1, se estaría en presencia de un quilotórax, que tiene como causa más común el linfoma o la cirugía traumática y la rotura del conducto torácico y la acumulación de quilomicrones en el espacio pleural.

Adenosindeaminasa (ADA)

Es una enzima derivada del metabolismo de las purinas que cataliza la desaminación de adenosina a inosina, predomina en el tejido linfoide, sobre todo en los linfocitos T. Se observa un incremento de los niveles de ADA en todos los procesos en los que la inmunidad celular está estimulada, por lo que se ha confirmado su utilidad en pleuresías tuberculosas. Siempre deben tenerse presente otros procesos inmunológicos, linfo-proliferativos o neoplásicos, que pueden elevar los niveles de ADA.

En nuestra experiencia, utilizando un valor de corte de 60 UI/l hemos obtenido una especificidad de 73%, una sensibilidad del 78% y una confiabilidad de la prueba del 75,5%.

Examen citológico

El conteo de las células deberá hacerse preferentemente en cámara de recuento; por supuesto que, dependiendo de su cantidad, puede realizarse un recuento aproximado usando contadores hematológicos, siempre teniendo en cuenta la limitación en cuanto a la sensibilidad del conteo y a las características de este tipo de muestra.

Del centrifugado realizar los extendidos para:

- Tinción de Gram
- Tinción de Ziehl Neelsen
- Tinción con azul de metileno
- Tinción con metanol/giemsá

Se deberá sembrar el material en agar sangre, agar chocolate, caldo tioglicolato para anaerobios.

Los microorganismos que se aíslan con mayor frecuencia son: *Staphylococcus aureus* y *Pneumococo*.

Resulta de importancia la diferenciación de los tipos celulares hallados, la tinción con azul de metileno permite una buena distinción morfológica de los mismos.

Polimorfonucleares: Cuando son predominantes, indican inflamación aguda debida a neumonía, infarto pulmonar, pancreatitis, o cualquier causa inflamatoria.

Mononucleares: En casos de TBC, tumores, infección bacteriana crónica, derrame reumatoide, sarcoidosis.

Eosinófilos: Puede deberse a la entrada de aire o sangre en el espacio pleural, también a la exposición de asbestos. Tener en cuenta que pueden estar aumentados en infecciones micóticas como coccidioides, criptococos, histoplasma, hipersensibilidad por drogas como nitrofurantoína, síndrome Churg-Strauss.

LÍQUIDO ASCÍTICO (LA)

La *ascitis* es una de las complicaciones más frecuentes de la cirrosis; aproximadamente el 50% de pacientes con cirrosis compensada desarrolla ascitis durante diez años de



MECANISMOS PATOGENICOS

- ↑ **de la presión hidrostática** (cirrosis hepática, ICC, Sin. Budd-Chiari)
- ↓ **de la presión oncótica** (Sind. nefrótico, malnutrición, enf. hepática terminal)

TRASUDADO: PERITONEO NORMAL

- ↑ **permeabilidad capilar** (TBC, PBE o PB2ria, enf. malignas del peritoneo)
- ↓ **derrame de líquido en la cavidad** (ascitis biliar, pancreatitis, derrame quiloso -trauma, linfoma, carcinoma-)

EXUDADO: COMPROMISO DEL PERITONEO

observación. La aparición de *ascitis* se asocia con una disminución en la calidad de vida, con un incremento en el riesgo de infecciones, de falla renal y una pobre supervivencia a largo plazo. Se define como ascitis a la presencia de un volumen anormal de líquido dentro de la cavidad peritoneal (recordemos que en condiciones normales existen aproximadamente 150 ml de líquido que lubrican la serosa). Otro concepto que debemos tener en claro es que la ascitis no es una patología en sí, sino una manifestación de un problema subyacente.

Usualmente la ascitis es confirmada mediante una ecografía abdominal y/o una paracentesis o al examen físico cuando la cantidad de líquido excede los 1,5 litros; la primera de estas herramientas diagnósticas tiene una alta sensibilidad (> 92%) ya que detecta pequeñas cantidades de líquido peritoneal; sin embargo, la paracentesis es el método de elección, ya que no solamente permite confirmar la presencia de ascitis sino que, a través del estudio del líquido, podemos determinar su causa y conocer si está infectado o no.

El procedimiento de remoción de líquido dentro de la cavidad peritoneal se conoce con el nombre de **Paracentesis**, y está indicado en aquellos pacientes adultos que presentan ascitis de causa desconocida (*paracentesis diagnóstica*), en aquellos que ya han tenido un episodio previo de ascitis y en quienes se sospecha una peritonitis bacteriana espontánea (PBE) y también en aquellos pacientes que no responden al tratamiento con diuréticos (*paracentesis evacuadora*).

Es importante que el médico experimentado, que va a llevar a cabo este procedimiento, se asegure de colocar unas gotas de heparina en la jeringa, para evitar que el líquido se coagule. Otro punto clave es la toma simultánea de sangre, para su envío al laboratorio junto al líquido ascítico, y de frascos de hemocultivos (10 ml en frasco de anaerobios y otros 10 ml para aerobios) para aumentar la sensibilidad de los cultivos.

El mecanismo preciso que lleva a la formación de ascitis aún no está esclarecido, sin embargo se sabe que participan: la presión hidrostática, la presión oncótica, la permeabilidad capilar y la pérdida de líquido dentro de la cavidad peritoneal. Estos múltiples mecanismos son los que finalmente determinarán las características del líquido ascítico y su categorización clásica, actualmente, obsoleta en *trasudados* y *exudados*.

Procesamiento de LA

¿Qué hacemos entonces cuándo un Líquido ascítico (LA) llega al laboratorio?

1. *Observación macroscópica*
2. *Observación microscópica: Recuento celular y diferencial*
3. *Cultivo y tinción de Gram*
4. *Examen químico*

1. *Observación macroscópica*

Es lo primero que debemos realizar, ya que nos va a orientar hacia la probable etiología.

Un LA de color amarillo claro y de aspecto límpido nos hará pensar que se trata de un LA normal o una cirrosis y, a priori, podríamos arriesgarnos a decir que es un *trasudado*, aunque como veremos más adelante, esta clasificación ha caído en desuso.

Un LA de aspecto ligeramente turbio o turbio nos hace pensar en un aumento de células o de proteínas, comenzamos a sospechar que puede haber compromiso del peritoneo, y nos inclinaremos a pensar en un *exudado*.

Un color verde o amarronado crea altas sospechas de contaminación biliar o intestinal; y un aspecto lechoso nos va a orientar a una ascitis quilosa.

Un LA de aspecto purulento, nos hará sospechar de una alta celularidad, seguramente debido a la presencia de polimorfonucleares (PMN) y esto, en un paciente cirrótico, enciende la alarma de una peritonitis bacteriana, después veremos si es espontánea o secundaria, pero en este momento, el bioquímico debe intervenir de manera inmediata; es imprescindible realizar el recuento absoluto de PMN, y avisar al médico tratante, ya que de esto depende, más allá del resultado del cultivo, la instauración inmediata de tratamiento.

¿Qué ocurre cuándo el LA es hemorrágico? Nos hace pensar en una punción traumática, pero puede tratarse de la ruptura de bazo o de hígado, por qué no de una neoplasia, y en el contexto clínico de un paciente inmunosuprimido (por ejemplo, VIH positivo) no debe descartarse la posibilidad de una tuberculosis peritoneal.

2. *Observación microscópica*

Si la cantidad de material remitido es suficiente, podemos separar dos alícuotas, una de ellas será sometida a centrifugación (aproximadamente 10 minutos a 2 500 rpm) y el sobrenadante será utilizado para determinaciones químicas; la otra alícuota, sin centrifugar, será utilizada para la observación microscópica: recuento celular y diferencial. Con el precipitado del LA es útil realizar varios extendidos para llevar a cabo distintas tinciones: Giemsa rápido, azul de metileno, Gram y Ziehl Nielsen.

El recuento celular debe realizarse en cámara, ya que en los LA normales, la celularidad es baja y un analizador puede arrojar datos erróneos. Un inconveniente que suele presentarse, sobre todo en los líquidos con alta concentración de proteínas, es la precipitación del material cuando hacemos una dilución con Turk (ácido acético al 2%) para visualizar mejor el predominio; en estos casos es conveniente diluir con solución fisiológica.

En los casos de ascitis hemorrágica (recuento de eritrocitos en LA > 10 000/mm³) se aconseja restar un neutrófilo por cada 250 eritrocitos del recuento celular del LA, para una



RECuento DE POLIMORFONUCLEARES		
	RECuento DE PMN (cel/mm ³)	CULTIVO
PBE	≥ 250	Monomicrobiano
NA	≥ 250	Negativo
BANN	< 250	Monomicrobiano
BAPM	< 250	Polimicrobiano
PBS	≥ 250	Polimicrobiano

PBE: peritonitis bacteriana espontánea; NA: neutroascitis; BANN: bacterioascitis no neutrocítica; BAPM: bacterioascitis polimicrobiana; PBS: peritonitis bacteriana secundaria

correcta valoración del mismo. Puede utilizarse agua destilada para provocar la ruptura de hemáties y visualizar mejor los leucocitos.

El recuento de polimorfonucleares (PMN) es el test más sensible y simple para el diagnóstico de infección del LA; a partir de este recuento y de los resultados del cultivo, se han clasificado cinco variantes de infección del LA.

3. Cultivo y tinción de Gram

La concentración de bacterias en LA en la PBE es muy baja (aproximadamente, un organismo por ml), por lo tanto se hace imprescindible inocular el líquido inmediatamente al lado de la cama del paciente, en frascos de hemocultivo (10 ml en cada frasco aerobio y anaerobio), para incrementar la sensibilidad a un 93%, comparado con el cultivo convencional que se realiza en placa y que sólo es positivo en el 43% de los casos.

La PBE es típicamente monobacteriana y causada sobre todo por Gram negativos (*E. coli* y *Klebsiella sp*), aunque con el uso incrementado de profilaxis antibiótica en pacientes cirróticos, la aparición de bacterias Gram positivas se está tornando cada vez más común.

El directo y cultivo para micobacterias es útil cuando se parte de una sospecha alta de tuberculosis, la sensibilidad del directo es muy baja (menor a 5%) y la del cultivo llega al 50%.

4. Examen químico

Existen determinaciones que resultan imprescindibles en el estudio del LA:

- 4.1 Proteínas totales
- 4.2 Albúmina
- 4.3 Glucosa
- 4.4 Lactato deshidrogenasa (LDH)

4.1 Proteínas totales (PT): El líquido peritoneal normal es pobre en proteínas (< 2,5 g/dl) y su contenido en LA es un criterio fundamental a la hora de clasificarlo como trasudado o exudado:

- PT ≥ 2,5 g/dl EXUDADOS
- PT < 2,5 g/dl TRASUDADOS

Los trasudados se deben a la salida de líquido desde los sinusoides hepáticos y los capilares intestinales al espacio peritoneal, por lo tanto son ultrafiltrados del plasma y su contenido en proteínas suele ser relativamente bajo (< 3 g/dl en el 80% de los casos).

Los exudados, en cambio, se producen por exudación de líquido por el propio peritoneo y su contenido en proteínas suele superar los 3 g/dl, aunque no de forma obligada.

En 1992, Runyon y col. demostraron que el 95% de cirrosis infectadas tiene baja concentración de PT, el 100% de cirrosis de origen cardíaco tiene alta concentración de PT y que el 50% de las tuberculosis peritoneales tiene bajas PT; concluyeron que este concepto clasifica correctamente solo el 56% de las ascitis.

Ventajas de PT

- $PT < 1$ g/dl en pacientes cirróticos con ascitis → riesgo de desarrollar una PBE (independientemente del recuento de PMN) → se instaura profilaxis ATB
- Diferencia PBE de PBS → $\geq 3,0$ g/dl (→ 10 g/dl)
- Identifica ascitis de origen cardíaco → $PT \geq 3,0$ g/dl con $GASA \geq 1,1$ g/dl

4.2 Albúmina: Esta determinación juega un rol fundamental en la clasificación de las ascitis, más específicamente la utilización del gradiente de albúmina suero-ascítico, conocido con el nombre de SAAG o también GASA. **GASA = Albúmina (suero) – Albúmina (LA):**

GASA = Albúmina (suero) – Albúmina (LA):

$\geq 1,1$ g/dl → Hipertensión portal (HTP)
 $< 1,1$ g/dl → No asociado a HTP

Es decir:

[Albúmina] en LA: es SÓLO inversamente proporcional a la presión portal → Si la presión hepática sinusoidal aumenta, hay escape de líquido libre de albúmina a la cavidad peritoneal: \downarrow [Albúmina] en LA → $\text{Albúmina (suero)} - \text{Albúmina (LA)} = \uparrow \text{GASA}$
 → Indica HTP



Ventajas del GASA

- Depende exclusivamente de la presión portal, por lo tanto se mantiene estable en pacientes con enfermedad hepática.
- **NO** es afectado por la diuresis ni varía durante la paracentesis terapéutica.
- Pacientes con *ascitis mixta* (TBC + cirrosis) mantienen un $GASA \geq 1,1$ g/dl.
- Utilidad para predecir respuesta al tratamiento:
- $GASA \geq 1,1$ g/dl (relacionado a HTP): responde a la restricción de Na y diuréticos (espironolactona y furosemida)
- $GASA < 1,1$ g/dl (no relacionado a HTP): *ascitis refractaria*

Dificultades del GASA

- [Alb] sérica $< 1,1$ g/dl → GASA falsamente \downarrow
- Toma de muestra sanguínea no simultánea, sobre todo en pacientes inestables o en shock
- Ascitis quilosa, \uparrow [lípidos] pueden interferir en la determinación de Alb
- Pacientes con hiperglobulinemia (> 5 g/dl) o hipoglobulinemia (< 3 g/dl)

GASA correg = GASA x (0,21 + 0,208 x [Glog])

Esta corrección es útil en pacientes con GASA *borderline* (0,9 a 1,3 g/dl) y globulinas > 5 ó < 3 g/dl. Este concepto clasifica correctamente el 97% de las ascitis, y deben ser caracterizadas como alto o bajo gradiente de albúmina, en lugar de *exudado* o *trasudado*.

CLASIFICACIÓN DE LA ASCITIS	
↑ GASA (≥ 1,1 g/dl)	↓ GASA (< 1,1 g/dl)
<p>Hipertensión portal</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cirrosis hepática ▪ Síndrome Budd Chiari ▪ Ca hepatocelular ▪ Metástasis hepática masiva ▪ Falla cardíaca ▪ Origen mixto (cirrosis + causa <i>exudativa</i>) 	<p>No asociada a HTP</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ca peritoneal ▪ TBC peritoneal sin cirrosis ▪ Ascitis pancreática ▪ Peritonitis secundaria ▪ Síndrome nefrótico ▪ Obstrucción o infarto intestinal

4.3 *Glucosa*: La medida de glucosa tiene baja sensibilidad y especificidad; su utilidad sería diferenciar ascitis malignas e infecciosas de otras causas; sin embargo, se han encontrado excepciones, por lo tanto es imprescindible utilizar la relación:

Glucosa (LA) / Glucosa (sérica) < 1: en el 70-80% de las PBE

Quizás la principal y única utilidad de la glucosa es la diferenciación entre PBE y PBS; en la primera podemos encontrarla normal, sin embargo en esta última alcanza valores inferiores a 50 mg/dl.



4.4 *Lactato deshidrogenasa (LDH)*: Esta enzima, al igual que en los exudados pleurales, se encuentra elevada en procesos malignos y procesos infecciosos agudos.

Es de utilidad la relación:

LDH (LA) / LDH (sérica): valor de corte 0.6

Otras determinaciones adicionales que pueden realizarse son:

- *Fosfatasa alcalina*: Para evaluar desórdenes abdominales: perforación intestinal, carcinomatosis peritoneal, enfermedades hepáticas metastásicas
- *Amilasa y lipasa*: La elevación de ambas es consecuencia de la presencia de un proceso pancreático (pancreatitis, tumores y traumatismos). Valores superiores a 1 000 U/l son compatibles con alteraciones pancreáticas como la ruptura de un conducto en la pancreatitis crónica.
- *Colesterol*: Apoya el diagnóstico de ascitis maligna, valor de corte > 45 mg/dl sugiere enfermedad maligna.
- *Triglicéridos*: Cuando se obtienen valores > 200 mg/dl o valores superiores a los del plasma se denomina *ascitis quilosa*, generalmente está asociada a la obstrucción del sistema linfático (por ejemplo, tumores retroperitoneales).
- *Urea y creatinina*: Útiles para diferenciar entre líquido peritoneal y orina (proveniente, por ejemplo, de aspiración o ruptura vesical)
- *Adenosina deaminasa (ADA)*: Su principal utilidad sería en un paciente inmunosuprimido con fiebre, dolor abdominal, deterioro general, GASA < 1,1 g/dl (excepto cirróticos), ya que el peritoneo es uno de los sitios más comunes de infección extrapulmonar por TBC. El valor de corte es de 30-40 U/l en países endémicos (con una sensibilidad del 83-100% y especificidad: 92-100%). Existen falsos positivos en carcinomatosis.

Lecturas sugeridas

- Castaño López MA; Díaz Portillo J; Paredes Salido F. *Bioquímica Clínica de la Patología al Laboratorio*. Capítulo 19. Madrid: Ergon, 2008.
- Choi Sang Ho; Yang Soo Kim; In Gyu Bae; Jin Won Chung *et al*. “The possible role of cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity in the diagnosis of tuberculous meningitis in adults”. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2002; 104, 10-15.
- Davies RJ, FV Gleeson. “Pleural Diseases Group, Standards of Care Committee, British Thoracic Society. Introduction to the methods used in the generation of the British Thoracic Society guidelines for the management of pleural diseases”. *Thorax*. 2003, May; 58 Suppl. 2:1-7.
- Fica, A. “Diagnóstico, manejo y prevención de infecciones en pacientes con cirrosis hepática”. *Rev. Chil. Infect.* 2005; 22 (1): 63-74.
- Haro Estarriol M; Álvarez Castillo LA; Baldo Padro X; Ramírez Malagón JM; Rubio Goday M; Sendra Salillas S. “Influencia de la toracocentesis y la biopsia pleural en la bioquímica y la citología del líquido pleural”. *Arch Bronconeumol*. 2007 May; 43(5):277-82.
- Kuiper JJ; van Buuren HR; de Man RA. “Ascites in cirrhosis: a review of management and complications”. *The Journal of Medicine*. Nº 8, 2007; (65).
- Light Richard W. “Parapneumonic effusion and Empyema”. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2006; Vol. 3; 75-80.
- Ocampo C; Silva W; Zandalazini H; Kohan G; Sanchez N; Oria A. “Superioridad del derrame pleural sobre los criterios múltiples en el pronóstico de la pancreatitis aguda biliar”. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2008 Mar; 38 (1):34-42.
- Sheer TA; BA Runyon. “Spontaneous Bacterial Peritonitis”. *Dig Dis*. 2005; 23:39-46.
- Thomsen TW; Shaffer RW; White B; Setnik GS. “Paracentesis”. *N Engl J Med*. 2006; 355:19.
- Trombetta L; Poustis G; Bocassi A; Bava AJ. “Líquido cefalorraquídeo en pacientes con criptococosis asociada al SIDA”. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*. 2008; 42 (1): 61-4.



10 EMBARAZO EN UTI

PREECLAMPSIA SEVERA

Definición

Hipertensión arterial y proteinuria que se presentan después de las 20 semanas de gestación.

Fisiopatología

Su origen es idiopático. Se origina en la placenta por desequilibrio en la vasculatura uterina, traducido en una vasoconstricción o isquemia placentaria con lesión endotelial.

Se considera una enfermedad de origen inmunitario, relacionada con antígenos paternos (esperma).

Puede derivar a un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y/o disfunción orgánica múltiple por alteración de la microcirculación y microtrombosis, al igual que la sepsis severa.

Factores de riesgo

- Edad > a 40 años
- Genética familiar
- Hipertensión arterial
- Insuficiencia renal crónica
- Diabetes
- Síndrome antifosfolipídico

Diagnóstico

Se toman parámetros clínicos y de laboratorio, y aunque es variable, hay criterios mayores tales como:

- Tensión arterial sistólica > a 160 mmHg
- Tensión arterial diastólica > a 110 mmHg
- Proteinuria mayor a 5 gramos/24 hs.
- Diuresis menor a 500 ml/24 hs.

Otros como:

- Alteraciones cerebrales o visuales
- Edema agudo de pulmón
- Elevación de enzimas hepáticas
- Trombocitopenia
- Creatinina mayor a 0,80 mg/dl
- Uricemia mayor a 4 mg/dl

ECLAMPSIA

Preeclampsia con el agregado de convulsiones o coma, o ambos.

La causa se debería a la presencia de microtrombosis cerebral con microinfartos.

Habitualmente se produce en el parto o intraparto pero pueden aparecer algunos casos alejados 2 a 3 semanas posparto.

La gravedad depende fundamentalmente del compromiso multiorgánico.

El tratamiento de elección es sulfato de Mg por lo que debe dosarse la magnesemia a diario, sobre todo en oliguria porque puede aumentar mucho.

SÍNDROME HELLP

Weinsten, en 1982, lo denominó así por la presencia de hemólisis (H), enzimas hepáticas elevadas (EL) y bajo número de plaquetas (LP) por sus siglas en inglés.

Este síndrome aparece en alrededor del 10% de las pacientes con preeclampsia y con preferencia en multíparas.

Las complicaciones más frecuentes son CID, insuficiencia renal aguda, hematoma hepático y desprendimiento placentario.

Cuando la paciente no mejora después de los tres días del parto se lo denomina HELLP prolongado.

Laboratorio

- Plaquetas menores a 100 000
- GOT y GPT mayores a 70 UI/L
- Evidencias de hemólisis
- LDH aumentada
- El dímero $D > 4 \text{ ug/mal}$, la $LDH > 1\ 400 \text{ ui/l}$ y el descenso de la haptoglobina son marcadores sensibles de gravedad y morbimortalidad.



HÍGADO GRASO AGUDO DEL EMBARAZO

Se observa en el tercer trimestre del embarazo y consiste en una falla hepática con encefalopatía y eventual muerte materna y fetal.

Tiene una incidencia mucho menor que el HELLP, presentándose en 1:13 000 embarazos.

No hay hallazgo epidemiológico que lo involucre; se observa con mayor frecuencia en primíparas, gemelares y fetos varones.

Aunque la mayoría transcurre entre las 30 y 38 semanas, también se han podido detectar casos antes y pos parto.

Fisiopatología

Se observa lóbulos hepáticos edematizados con infiltración grasa centrolobulillar.

El mecanismo es mediado a través de un defecto en la oxidación intramitocondrial de los ácidos grasos. El 9% de los casos está asociado con una mutación genética fetal de la LCHAD.

Si no es tratada, la enfermedad progresa a fallo hepático fulminante, encefalopatía, insuficiencia renal, pancreatitis, hipoglucemia, hemorragia intestinal y uterina y muerte.

Laboratorio

Debemos diferenciar del síndrome HELLP, y entonces vemos que el hígado graso agudo del embarazo (AFLP) presenta glóbulos blancos elevados, enzimas hepáticas similares a hepatitis viral mayor de 300 UI/L, bilirrubina directa mayor a 5 mg/dl, hipoglucemia, tiempo de protrombina, APTT y fibrinógeno francamente alterados, pero con plaquetas casi normales o ligeramente disminuidas; el amonio alto es otra de las diferencias significativas.

11 NUTRICIÓN EN UTI

El cuerpo humano, mediante el metabolismo, mezcla el oxígeno con un componente orgánico, a temperatura elevada, haciendo que se libere la energía necesaria para los procesos metabólicos de sus propias células.

A este mecanismo se lo llama *oxidación* y utiliza los hidratos de carbono, proteínas y lípidos de la dieta para tal fin.

La suma de los tres sustratos utilizados configura el gasto energético medido en una unidad de tiempo.

En ayunas y reposo se puede calcular el gasto energético basal (GEB) según la ecuación siguiente:

$$\text{GEB (Kcal/día)} = 25 \times \text{peso (en kg)}$$

El paciente de terapia intensiva sufre modificaciones en el consumo calórico debido a diversas situaciones, como fiebre, que eleva un 10% el GEB por cada grado de aumento en la temperatura.

El distinto grado de estrés puede incrementar hasta el 60% el GEB.

Las ecuaciones predictivas del gasto energético, durante la internación de un paciente grave, pueden ser reemplazadas en centros de mayor complejidad por mediciones más fidedignas; una de ellas es la calorimetría indirecta, con instrumentos que miden el intercambio de O_2 y CO_2 a través de los pulmones.

REQUERIMIENTOS ESENCIALES

Además de los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas, el cuerpo necesita para su buen funcionamiento otras sustancias tales como:

- Vitaminas A, B1, B2, B6, B12, C, D, E, K
- Ácido pantoténico, biotina y folato

Son oligoelementos esenciales:

- Zn, Cu, Cr, Fe, Mn, Se, I

Ferremia

La mayor parte del hierro está unida a la hemoglobina, a la ferritina en los tejidos y a la transferrina en el plasma.

Como el hierro en estado libre es un tóxico celular por su capacidad oxidante, es frecuente la aparición de ferremia baja en los pacientes de UTI, para limitar los efectos adversos del hipermetabolismo.

Según Guyatt, GH, en *Am J. Med* 1990; 88: 205-209: "La disminución de los niveles séricos de hierro en un paciente grave no debe inducir a una terapéutica de restitución".

Si la ferritina está por debajo de 18 $\mu\text{g/l}$ hay un probable déficit de hierro. Si tiene un valor superior a 100 $\mu\text{g/l}$ este déficit es improbable.

Lo que debe quedar claro es que los niveles de Fe, así como los de transferrina y ferritina, no guardan ninguna relación entre sí, ni con el hematocrito en el paciente de terapia con muchos días de internación. Como se lo ha pretendido asimilar a valores de un paciente ambulatorio, vale la pena la aclaración. Si a un paciente con sepsis severa a punto de partida quirúrgico abdominal y 40 días de evolución le queremos medir transferrina, es probable que ésta no supere los 120 mg%, el hematocrito puede ser normal y el hierro bajo por las razones anunciadas precedentemente.

Cuando al paciente que describimos se lo analiza desde el punto de vista nutricional, resulta obvio que es necesario implementar un plan de nutrición, para suplir las necesidades calóricas y de sustratos.

Las formas de alimentar a un paciente grave son:

Nutrición enteral

- Gástrica por sonda
- Por yeyunostomía

Las complicaciones más importantes son la diarrea o la oclusión de la sonda.

Nutrición parenteral

- Con soluciones intravenosas de nutrientes por grandes venas centrales.

Complicaciones:

- Todas las relacionadas con infecciones por acceso vascular
- Hiperglucemia
- Hipofosfatemia
- Hígado graso
- Hipercapnia
- Embolia grasa

Es muy frecuente en neonatos de escaso peso, sometidos a alimentación parenteral, observar un aumento de las transaminasas, bilirrubina con directa aumentada y triglicéridos altos; este laboratorio se debe principalmente a la alimentación parenteral, cuando ésta cesa, los valores se retrotraen a la normalidad.

Laboratorio de evaluación nutricional

Ante la presunción clínica de un paciente con desnutrición proteico-calórica se debe evaluar la pérdida o ganancia de agua, generalmente por cambios rápidos en el peso. Deducido esto se debe plantear la pérdida de peso como criterio mayor de la nutrición en el paciente grave.

La medición de la creatinuria de 24 hs. para estimar la masa músculo esquelética.

La medición de albúmina, transferrina y pre albúmina es una medida indirecta de la masa proteica visceral. Son de utilidad en pacientes con desnutrición de evolución lenta sin otra patología asociada.

La albuminemia está fuertemente influenciada por el espacio de distribución, la hidratación y la presencia de grandes pérdidas por patologías anexas. En sepsis y fenómenos inflamatorios de todo tipo, su valor en pacientes graves es poco representativo del estado nutricional.

Perman, M. sostiene que la medición de albúmina y las proteínas totales sólo son marcadores nutricionales válidos en pacientes desnutridos sin lesión asociada, pero no son indicadores confiables del estado nutricional en pacientes críticos.



La urea en orina de 24 hs. sirve para medir el nitrógeno total urinario con el objeto de evaluar hipercatabolismo.

El valor obtenido se divide por 2 y nos da el nitrógeno ureico urinario.

El nitrógeno total urinario = Urea U x diuresis x 0,467 + 20% de N2 no ureico

12 MISCELÁNEAS

SÍNDROME DE SHOCK TÓXICO

Definición

Es un síndrome producido por la infección con una cepa toxigénica de *Estafilococos aureus*.

La ubicación del microorganismo varía, pero se lo ha encontrado en mucosa nasal y vaginal.

La endotoxina liberada por el *S. aureus* produce un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) que puede evolucionar rápidamente a Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple (SDOM).

El 80% de los casos está íntimamente relacionado con el uso de tampón vaginal. Los casos restantes varían entre sinusitis y posparto.

Conway, EE. publica en *Critical Care Medicine*, en 1991, la prevalencia de shock tóxico en pacientes en el período posterior a la gripe.

Presentación clínica

La definición más importante podría ser la rapidez para evolucionar de un cuadro de fiebre y diarrea, a veces con un exantema cutáneo, a un estado de disfunción de más de un órgano.

Laboratorio

Todo lo relacionado con SDOM y cultivos positivos para *S. aureus* de zonas muco cutáneas, que podrían hacer sospechar la presencia del microorganismo.

Los hemocultivos, en cambio, son casi siempre negativos.

ANAFILAXIA

Definición

Se puede definir como la inflamación aguda, anormal e intensa frente a un agente químico.

Esta respuesta inflamatoria acarrea una disfunción orgánica a veces mortal.

Los agentes habituales son:

- Antibióticos
- Anestésicos
- Sustancias de contraste radiológico
- Sustancias nutrientes
- Venenos de insectos
- Sustancias yodadas como los contrastes (alguna literatura hasta se anima a poner en esta lista al alcohol yodado, a veces usado por los bioquímicos o enfermería en la extracción de hemocultivos y/o gases en sangre) son la causa más frecuente de reacciones anafilácticas graves.

Presentación clínica

Las manifestaciones clínicas pueden aparecer minutos después de la exposición al agente químico o hasta horas después.

Cuando la reacción es grave, puede aparecer edema de glotis, laríngeo, broncoconstricción, hipotensión prologada y shock con disfunción cardiovascular.

Cuando hay hipotensión, en anafilaxia diseminada hay una importante salida de líquido del espacio intravascular.

TORMENTA TIROIDEA

Definición

Es una forma de hipertiroidismo grave, puede presentarse debido a múltiples causas y aparecer cuando el paciente está en la unidad de terapia intensiva por otra patología.

Causas

Por Hipertiroidismo endógeno

- Enfermedad de Graves
- Bocio tóxico multinodular
- Nódulo tóxico autónomo

Tiroiditis (tirotoxicosis transitoria)

- Tiroiditis subaguda granulomatosa
- Tiroiditis aguda
- Tiroiditis posparto
- Tiroiditis de Riedel
- Tiroiditis indolora

Otras causas

- Estruma ovárico (función tiroidea autónoma en un teratoma)
- *Hipertiroidismo inducido por Yodo*
- Medicamentos (amiodarona, agentes de contraste yodado)
- Suplementos dietarios
- *Mediado por TSH*
- Tumores de hipófisis
- Resistencia de hipófisis a TSH
- Cáncer folicular de tiroides metastático

Por hipertiroidismo exógeno

- Hipertiroidismo iatrogénico
- Suplementos dietarios que contengan hormona tiroidea



Presentación clínica

El paciente presenta fiebre, agitación intensa, taquicardia, fibrilación auricular y cursa con insuficiencia cardíaca, puede presentar hipotensión y en los casos más graves, coma y muerte.

Laboratorio

La determinación de T4 libre plasmática es la hormona a dosar, presentando valores muy altos. El nivel de TSH no constituye una prueba concluyente.

Hay un aumento de la calcemia por incremento de la resorción ósea.

La fosfatasa alcalina también está aumentada por la activación de la remodelación ósea.

13 CONSIDERACIONES GENERALES

Tal vez la parte más importante de la tarea del bioquímico encargado de cuidados críticos sea la inter relación con los profesionales médicos especialistas en terapia intensiva.

Siempre he recomendado empezar por los siguientes:

- 1) Tener un laboratorio acorde con la complejidad del servicio.
- 2) Cumplir con los recaudos en cuanto a calidad, rapidez de resultados y seriedad profesional.
- 3) Jamás entregar un resultado sin analizar previamente por qué el paciente puede tener esos valores.
- 4) No hacer ningún tipo de autocorrección argumentando valores de pánico. Olvidarse del mito “es incompatible con la vida”.
- 5) Leer mayormente literatura médica referida a terapia intensiva.
- 6) Construir los canales de diálogo con los médicos de guardia.
- 7) Exigir el diagnóstico en los pedidos de análisis.
- 8) Organizar ateneos o cursos de actualización.
- 9) Fijar pautas con la jefatura sobre pedidos extemporáneos, lenguaje entre profesionales, revalorizar el trabajo bioquímico desde el respeto.

El bioquímico preparado para el trabajo nunca debe dudar de sus resultados oponiendo ante otro profesional una imagen de inseguridad.

Ante una opinión en contra de los mismos, aportar fundamentos científicos y no mal humor. Recordar que hay también inseguridad en el otro interlocutor; una buena costumbre es analizar en conjunto la patología resultante.

Jamás se debe dar por sentado un diagnóstico sólo con el dato laboratorial, sin saber el estado real del paciente.

ÍNDICE ANALÍTICO

A

Abuso de alcohol, 93
Acetilcolina, 38, 111
Ácido base, 34, 36, 47, 48, 49, 51, 53, 54, 55, 58, 59, 60, 128
Acidosis láctica, 23, 33, 51, 52, 60, 61
Acidosis metabólica, 23, 50, 51, 52, 53, 57, 59, 60, 61, 72, 84, 86
Acidosis respiratoria, 50, 53, 54, 57, 58, 59, 61
ACTH, 109, 110
Activación de poly - (ADP-Ribosyl) polimerasa, 43
Activador del plasminógeno tisular (t-PA), 38
ACV isquémico o hemorrágico, 67
Adrenomedulina, 29
Alcalosis de cualquier tipo, 70
Alcalosis metabólica, 50, 54, 55, 56, 60, 61, 62, 71, 84, 90
Alcalosis respiratoria, 23, 50, 52, 53, 54, 56, 58, 61, 90
Alcoholismo, 39, 68, 82, 87, 89, 90
Alteración aguda del estado mental, 23
Angina inestable, 114, 115, 119
Angiotensina II, 38, 111
Anión GAP, 50, 51, 52, 58, 60, 61, 103, 105, 106
Antitrombina III, 35, 39, 40
Asintomática, 71
Aumento de la creatinina, 30
Autoinmune, 82, 94, 108

B

Bacteriemia, 20, 21, 81, 126
Barro biliar, 94
Bilirrubina total, 30
Bradikina, 38
Broncodilatadores beta agonistas, 70

C

Calcio, 19, 49, 50, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 87, 88, 99, 106
Calcio iónico, 73, 77, 78, 79, 82, 88

Calcio total, 73, 78, 88
Cáncer, 67, 79, 85, 108, 150
CARS, 22
CD14 soluble, 29
Células mononucleares, 25
Cetoacidosis, 52, 53, 91, 102, 103, 104, 105, 106
Citocinas, 19, 21, 24, 25, 26, 29, 39, 41, 77, 81, 82, 87, 93, 100, 109
CKMB, 118, 119, 120, 121, 122
Coagulación, 19, 21, 29, 30, 37, 38, 39, 73, 111
Colangiografías retrógrada endoscópica, 93
Colangitis, 97
Colecistitis, 32, 97
Coledocolitiasis, 93
Cortisol, 36, 64, 103, 107, 108, 109, 110
Criterios de Ranson, 99
Criterios de Ranson y Apache II, 100

D

Deficiencia dietética y luz solar, 81
Déficit de potasio, 70
Depleción de volumen, 55, 60, 65, 84, 106
Desacople de la fosforilación oxidativa, 43
Desplazamiento transcelular, 70
Diabetes insípida, 68, 69
Diarrea, 51, 64, 68, 69, 71, 85, 86, 91, 146
Disfunción adrenal, 36, 107, 109
Disfunción hepática, 31, 32, 41, 86
Disfunción multiorgánica, 81, 100
Disfunciones del esfínter de Oddi, 94
Disminución del aporte, 43, 70, 71
Diuresis excesiva, 68
Diuresis horaria, 30, 31
Diuréticos, 54, 55, 62, 64, 69, 70, 72, 84, 85, 90, 133, 135, 138
DO₂, 32, 33, 42, 43

E

Eclampsia, 87, 142
Edad avanzada, 41, 72

Edema significativo o balance, 30
 Efectos adversos del tratamiento o medicación, 42
 Embarazo ectópico, 97, 133
 Encefalitis, 67, 126
 Endotelio, 19, 21, 37, 38, 39, 43, 107, 111, 113, 114, 116
 Enfermedad hepática o renal avanzada, 81
 Espuria, 72
 Estrés celular, 88, 89, 109
 Expansión de volumen intravascular, 84
 Extracelular, 29, 50, 51, 53, 54, 55, 63, 64, 65, 70, 73, 74, 75, 76, 77, 82, 84, 86, 90, 105, 106, 107

F

Factor de crecimiento del endotelio vascular, 38
 Factor de crecimiento derivado de plaquetas, 38
 Factor de crecimiento epidérmico de unión a la heparina, 38
 Factor de Von Willebrand, 38
 Factor estimulante de colonias M, 38
 Factor Relajador derivado del endotelio (EDRF), 38
 Factores hiperpolarizantes, 38, 111
 Factores humorales e inflamatorios circulantes, 41
 Fármacos (azatioprina), 93
 Fenómeno microbiológico, 20
 Fibrosis quística, 94
 Fiebre, 30, 58, 59, 61, 116, 139, 145, 149
 Fosfolipasa extracelular A2, 29
 Fósforo, 86, 89, 90, 91, 104
 Función mitocondrial alterada, 43
 Fungemia, 20

G

Glóbulos rojos defectuosos, 42

H

HELLP, 142
 Hemorragia subaracnoidea, 65, 67, 126
 Hereditaria, 94
 Hidrogeniones, 47, 51, 52, 53, 55, 105
 Hipercalcemia, 55, 79, 84
 Hiperfosfatemia, 80, 91
 Hiperglucemia en ausencia de diabetes, 30
 Hiperlactatemia, 24, 32, 33, 52
 Hiperlipidemia tipos I, IV y V, 93
 Hiper magnesemia, 84, 87, 88

Hipernatremia, 68, 69, 105, 106
 Hiperpotasemia, 71
 Hipocalcemia, 73, 75, 76, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 88, 89
 Hipofosfatemia, 84, 89, 90, 91, 146
 Hipoglucemia, 67, 110, 143
 Hipomagnesemia, 75, 83, 84, 85, 88, 89
 Hiponatremia, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 105, 106, 110
 Hipoperfusión, 23, 34, 43
 Hipopotasemia, 54, 60, 68, 70
 Hipotensión, 23, 24, 32, 41, 42, 67, 79, 87, 100, 103, 107, 150, 151
 Hipotermia, 30, 70, 80
 Hipovolemia, 42, 67, 69, 79, 104, 106, 107
 Hipoxemia arterial, 30
 Hipoxia citopática, 21, 41, 43
 Hipoxia tisular, 32, 33, 34, 35, 41
 Hormona paratiroidea, 84
 Hueso y músculo, 84

I

IAM, 79, 86, 88, 103, 114, 115, 117, 118, 119, 120, 121, 122
 Idiopática, 93
 IL-6, 29, 82
 Íleo, 30, 32, 58, 64, 79, 84
 Inactivación de piruvato deshidrogenada, 43
 Inestabilidad hemodinámica, 21, 30, 83, 107
 Infarto mesentérico, 41
 Infección, 20, 21, 25, 35, 80, 93, 101, 103, 116, 134, 137, 139, 149
 Inflamación, 19, 21, 22, 26, 29, 38, 39, 80, 81, 82, 94, 95, 101, 134, 149
 Inhibición de la respiración mitocondrial por el óxido nítrico y peroxinitrito, 43
 Inhibidor del activador del plasminógeno (PAI), 38, 39
 Inhibidor del factor tisular, 39
 Injuria celular endotelial difusa, 41
 Injuria celular primaria, 41
 Inmunosupresión, 25, 26
 Insulina, 52, 70, 71, 82, 86, 87, 90, 103, 104, 105, 106
 Interferón, 21, 25
 Interleukinas, 22, 24, 102
 Invasión de tejidos, 20
 Ionizado o activo 55%, 84
 Isquemia/Reperfusión, 41



L

Lactato, 32, 33, 34, 35, 36, 44, 52, 58, 74, 137, 139
 Leucocitos, 19, 22, 30, 37, 46, 58, 59, 99, 100,
 128, 129, 133, 137
 Llenado capilar lento o livideces, 32

M

Magnesio en UTI, 83
 Magnesio iónico, 84, 88
 Magnesio total, 88, 89
 Mala absorción, 81, 85
 Malnutrición proteíno-calórica, 43
 Marshall, 30, 31, 44
 Meningitis, 66, 67, 126, 128, 129, 131
 Micosis, 67
 Microagregación, 41
 Microlitiasis, 94
 Mioglobina, 119, 122
 Molécula de adhesión celular intracelular, 38
 Molécula de adhesión celular vascular (VCAM),
 38, 111

N

Náuseas, 67, 79, 87, 103
 Neumonía, 67, 134

O

Obesidad y derrame pleural izquierdo, 100
 Obstrucción intestinal, 97
 Oliguria, 23, 30, 64, 142
 Órgano, 23, 30, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 42, 43, 68,
 69, 74, 78, 79, 80, 82, 93, 98, 102, 108, 149
 Óxido nítrico, 21, 38, 43, 111, 116

P

Pacientes con sepsis, 24, 2526, 32, 35, 38, 39, 40,
 82, 107, 109, 110
 PAFI, 30, 31, 44
 Pancreatitis aguda, 21, 93, 96, 99, 100, 101, 102
 Parasitemia, 20
 PCR, 29, 30, 40, 117, 130
 Pérdida de la hipersensibilidad, 25
 Pérdida extrarrenal, 71

Pérdida renal, 64, 65, 70
 Pérdidas gastrointestinales, 85
 Pérdidas incrementadas por riñón, 85
 Ph, 34, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59,
 60, 61, 73, 77, 78, 79, 87, 88, 91, 103, 105, 133
 Por falta de producción, 81
 Preeclampsia, 87, 113, 141, 142
 Presencia de bacteria, 20
 Presencia de microorganismos, 20, 129
 Procalcitonina, 29, 30, 80
 Prostaciclina, 38, 111
 Proteína quimiotáctica de monocitos, 38
 PTH, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 82, 90

Q

Quelado a diversos aniones, 84

R

Recuento de plaquetas, 31
 Redistribución intra y extra celular, 86
 Reserva intracelular, 84
 Respiración mitocondrial alterada, 43
 RIN, 30, 31
 Ruptura de aneurisma aórtico, 97

S

Scores, 30, 31, 44, 46, 103
 SDOM, 23, 32, 33, 41, 93, 109, 110, 149
 Sed, 67
 Selectina E, 38, 111
 Sepsis, 25, 29, 35, 38, 40
 Sepsis asociada con disfunción de órgano, 23
 Shock séptico, 24, 32, 33, 35, 39, 43, 107, 108,
 109, 110
 Shock y prolongada hipotensión, 41
 SIDA, 67, 73, 107, 108, 125, 129, 132
 SIHAD, 65, 66, 67, 68
 Sintomática, 71
 SIRS, Sistema fibrinolítico, 20, 21, 22, 23, 24, 29,
 30, 35, 41, 81, 109, 149
 Sistema PIRO, 35
 Sistema Proteína C / proteína C activada, 39
 SOFA, 30, 44, 46
 SPSC, 65, 66, 67
 SRIS, 93, 100

T

TBC, 67, 108, 132, 133, 134, 138, 139
TEC, 67, 69
Tendencia a la hipotensión, 100
Tensión emocional o dolor, 67
Test de función hepática alterados, 30
TNF, 21, 24, 32, 77, 80, 81, 82, 93, 102
Traslocación de toxinas bacterianas, 42
Trastornos de la coagulación, 30
Trastornos mixtos del equilibrio del ácido-base, 58
Trauma, 21, 34, 41, 93, 94
Trombosis mesentérica, 97
Tromboxano A2, 38, 111, 114
Troponina, 118, 120

U

Úlcera perforada, 97
Unido a proteínas, 74, 84
Valor normal, 30, 31, 32, 50, 51, 52, 60, 61, 73, 77,
109, 121, 122, 125

V

Viable en la sangre, 20
Viremia, 20
Vitamina D, 76, 81, 82, 84, 90
VO₂, 33
Vómitos, 54, 55, 64, 68, 71, 79, 85, 87, 91, 95,
96, 103

